

令和2年度厚生労働省委託事業

糖尿病性腎症重症化予防プログラムの
効果検証等事業
報告書

令和3年3月

PwC コンサルティング合同会社

目次

第1章 事業の背景・目的.....	1
1. 背景と目的	1
2. 事業実施概要.....	4
第2章 有識者委員会の開催.....	6
1. 開催状況.....	6
2. 各回における主なご意見.....	8
第3章 既存のエビデンスと検討方針.....	21
第4章 分析テーマごとの検討結果.....	31
1. 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証	31
2. 糖尿病性腎症未治療及び治療中断者への受診勧奨の有効性検証.....	42
3. ビックデータ分析による糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証.....	47
第5章 来年度事業実施に向けた準備状況.....	54
1. 来年度事業実施に関する概要.....	54
2. 倫理審査.....	54
3. 分析テーマ2の介入に向けた準備	55
第6章 まとめ.....	56
参考資料1 保険者アンケート調査	
参考資料2 マニュアル類	

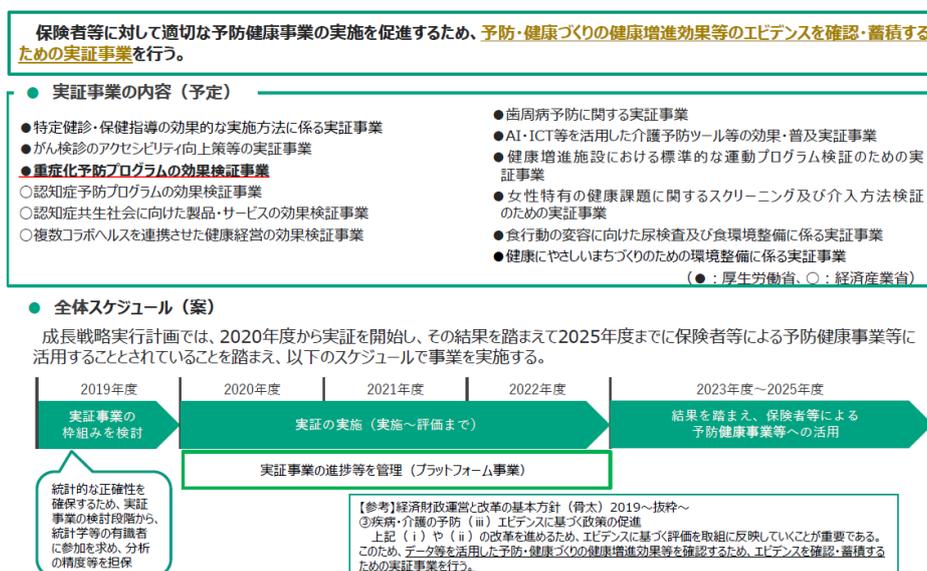
第1章 事業の背景・目的

1. 背景と目的

1) 背景

令和元年6月21日に閣議決定された経済財政運営と改革の基本方針2019において「データ等を活用した予防・健康づくりの健康増進効果等を確認するため、エビデンスを確認・蓄積するための実証事業を行う」とされた。この方針に基づき、厚生労働省と経済産業省では保険者等に対して適切な予防健康事業の実施を促進するため、令和2年度より予防・健康づくりの大規模実証事業を開始した。本事業は予防・健康づくりの大規模実証事業における個別実証事業のひとつに位置づけられており、糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証を行い、その結果を踏まえて令和7年度までに保険者等による予防健康事業等に活用していくことが求められている。

図表1 予防・健康づくりに関する大規模実証事業



※厚生労働省「全国高齢者医療主管課（部）長及び国民健康保険主管課（部）長並びに後期高齢者医療広域連合事務局長会議」資料より一部改編

糖尿病性腎症は人工透析の主な原疾患であり、健康寿命の延伸と医療費適正化の観点から、その重症化を予防することは喫緊の課題である。平成 27 年 6 月「経済財政運営と改革の基本方針 2015」及び同年 7 月の日本健康会議「健康なまち・職場づくり宣言 2020」等において、市町村の生活習慣病重症化予防を推進することとされており、厚生労働省・日本医師会・日本糖尿病対策推進会議の三者における連携協定の締結、糖尿病性腎症重症化予防プログラムの策定（平成 31 年 4 月改定）により推進しているところである。

図表2 糖尿病性腎症重症化予防に関するこれまでの検討経緯

	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	2019年度～
	3/24 日本医師会・日本糖尿病対策推進会議・厚生労働省における連携協定の締結	4/20 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの策定			4/25 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの改定
重症化予防WG	好事例の収集・検証、課題の整理等具体的な検討を実施				
	WG開催 (①11/9、②3/28)	WG開催 (③11/15、④2/6)	WG開催 (⑤4/5、⑥5/31、⑦7/6) 7/10 とりまとめ「糖尿病性腎症重症化予防更なる展開に向けて」及び事例集を公表	WG開催 (⑧6/13、⑨11/30、⑩2/4、⑪3/13)	WG開催 (⑫6/17、⑬2/5)
その他	糖尿病性腎症 重症化予防プログラム開発のための研究		糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証と重症化予防のさらなる展開を目指した研究		
	糖尿病性腎症重症化予防取組状況調査(市町村)		糖尿病性腎症重症化予防取組状況調査(都道府県)		
	保険者データヘルス全数調査				

※厚生労働省「第 12 回重症化予防（国保・後期高齢）ワーキンググループ」資料より抜粋、一部改編

糖尿病性腎症重症化予防については、専門医療機関等における介入のエビデンスは存在するが、透析導入患者をみると、未受診や治療中断等により適切な医療を受けてこなかったケースも多く、医療機関未受診者を含めた戦略的な介入が必要である。

2) 目的

本事業は、保険者において実施されている糖尿病性腎症重症化予防の取組について、腎機能等への影響等の長期的な効果と受診状況の変化等の短期的な効果の双方の観点から、介入・支援の効果やエビデンスを検証するとともに、効果的な介入方法について検討することを目的として実施した。

なお、今年度は実証事業の準備フェーズとして位置付け、令和3年度以降の本格実施に向けた実証スキームの検討、実証準備を行った。

2. 事業実施概要

本事業では、以下の各事業を実施した。

1) 有識者委員会の設置・運営

検証内容等を検討するため、糖尿病専門医、腎臓専門医、疫学等に関する有識者等6名からなる有識者委員会を設置した。なお、有識者委員会では、議題に応じてオブザーバーを招聘した。有識者委員会は事業実施期間中、計4回開催した。

2) 既存のエビデンスの収集と効果検証プロトコル・分析デザインの検討

効果検証プロトコルや分析デザインの検討に当たり、既存の糖尿病性腎症重症化予防に関する効果的な介入や重症化の要因等に関する文献を収集し、エビデンスソースとして整理するとともに、当該結果を参考に、効果検証プロトコルや分析デザインの検討方針を整理した。

3) 効果検証プロトコル・分析デザインの検討

保険者が実施している糖尿病性腎症重症化予防事業について、以下の点について検証ができるよう、効果検証プログラム・分析デザインの検討を行った。

- 検証事項1：保険者における介入すべき対象者の優先順位や適切な介入方法、介入・支援の効果等
- 検証事項2：地域における効果的な取組方策
- 検証事項3：社会経済的効果及び医療費・介護費への影響

有識者委員会での議論のもと、最終的に以下の3つの分析テーマを設定し、その詳細について検討することとした。

- 分析テーマ1：糖尿病性腎症重症化予防プログラムの介入効果の検証
- 分析テーマ2：糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨の有効性検証
- 分析テーマ3：ビッグデータ分析による糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証

4) 実証の事前準備

実証の事前準備として、分析環境準備、分析テーマ1・2における参加保険者のリクルート、分析テーマ2におけるオンライン説明会を実施した。

また、分析テーマ2・3では倫理審査委員会を受審した。分析テーマ1は令和3年4月に倫理審査委員会を受審予定であり、準備を進めた。

第2章 有識者委員会の開催

1. 開催状況

検証内容等を検討するため、糖尿病専門医、腎臓専門医、疫学等に関する有識者等からなる有識者委員会を設置した。有識者委員会の委員一覧は以下のとおり。なお、有識者委員会では、議題に応じてオブザーバーを招聘した。

図表3 有識者委員会 委員一覧

○植木 浩二郎	国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター長
大野 ゆう子	大阪大学大学院 医学系研究科 数理保健学教授
柏原 直樹	川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学 主任教授、副学長
津下 一代	女子栄養大学 特任教授
中野 透	公益社団法人 国民健康保険中央会 常務理事
平田 匠	北海道大学大学院 医学研究院 社会医学分野公衆衛生学教室 准教授

(○：座長、敬称略・50音順)

図表4 有識者委員会 オブザーバー一覧

内田 弘子	大分県福祉保健部国保医療課保険医療指導班
角南 映子	倉敷市国民健康保険課
矢部 大介	岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学 教授

(敬称略・50音順)

図表5 個別事業に関連してご意見を頂いた有識者

樺山 舞	大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 総合ヘルスプロモーション科学講座 特任准教授
神出 計	大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 総合ヘルスプロモーション科学講座 教授
高野 敬司	国民健康保険中央会 保健福祉部保健事業課 参事
藤井 誠	大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 再生誘導医学協働研究所 特任助教
三好 ゆかり	国民健康保険中央会 保健事業専門幹
室谷 健太	久留米大学 バイオ統計センター 准教授

(敬称略・50音順)

なお、事務局は PwC コンサルティング合同会社が務めた。

有識者委員会は事業実施期間中、以下のとおり計 4 回開催した。各回における主な議論と検討経過は次項のとおり。

図表6 有識者委員会 開催実績

	開催日時	議 題
第 1 回	令和 2 年 11 月 5 日 13 時～15 時 (オンライン開催)	<ul style="list-style-type: none">• 事業の全体像• 厚生労働科学研究結果の共有• 分析デザイン案の検討
第 2 回	令和 2 年 12 月 3 日 17 時～19 時 (オンライン開催)	<ul style="list-style-type: none">• 分析デザイン案の検討• 保険者リクルートの検討
第 3 回	令和 3 年 2 月 1 日 17 時～18 時 30 分 (オンライン開催)	<ul style="list-style-type: none">• 分析デザイン案の検討• 来年度に向けた準備状況の報告
第 4 回	令和 3 年 3 月 9 日 15 時～17 時 (オンライン開催)	<ul style="list-style-type: none">• 分析テーマにおける検討結果報告• 報告書案の検討• 来年度に向けた準備状況の報告

2. 各回における主なご意見

1) 第1回有識者委員会

第1回有識者委員会では、分析デザイン案を提示した上でご議論をいただいた。当時のテーマ①については、縦断的観察研究とコホート研究の実施が想定されたが、このうちコホート研究について、アウトカム指標の設定や分析の際の留意点、分析対象とする保険者等について議論がなされた。

当時のテーマ②については、比較試験と症例対照研究の実施が想定されたが、このうち比較試験については、参加者への説明やアウトカム指標の設定等について議論がなされた。また、症例対照研究については、先行調査を踏まえた設計の必要性、データ分析項目等について議論がなされた。

当時のテーマ③については、ランダム化比較試験の実施が想定されたが、サンプル数の確保や参加者の同意取得等の難しさから、実現可能性が低い点について指摘がなされた。

ご議論を踏まえ、当時のテーマ①・②については分析デザインの検討を続けるとともに、当時のテーマ③のランダム化比較試験に関しては、実現可能性の観点から分析デザインを再検討することとした。

図表7 分析デザイン（案）（第1回有識者委員会時点）

No	リサーチタイトル	#	研究デザイン	対象者・除外基準	介入/曝露群	非介入/対照群	アウトカム	リソース
①	既存の糖尿病性腎症重症化予防プログラムは効果を出しているか？	a	縦断的観察研究	市町村国保・後期高齢者医療広域連合加入者で、自治体基準に基づき抽出されたプログラム対象者	抽出対象のうち、介入履歴があるもの（面談以上の介入）	介入履歴がない者もしくは郵送通知のみの者	糖尿病性腎症にかかる指標（HbA1c、eGFR等）の変化（病期別解析）、未受診者においては受診率	・保険者による登録データ ・KDB
		b	コホート研究（ビッグデータ分析）	特定健診を受診した糖尿病性腎症患者	重症化予防プログラムを適用している保険者における対象者	重症化予防プログラムを適用していない保険者における対象者	・医療費 ・人工透析導入率	・KDB/NDB ・データヘルス全数調査
②	糖尿病性腎症未受診者・治療中断者への受診勧奨は有効か？	a	比較試験	実証の対象となる自治体における、医療機関未受診者もしくは治療中断者	郵送による受診勧奨通知＋定期的なフォローアップ	郵送による受診勧奨通知のみ	・医療機関継続受診率	・保険者による登録データ ・KDB
	透析導入に至った患者は適切に医療を受けてきたのか？	b	症例対照研究（ビッグデータ分析）	糖尿病患者（ベースライン時に糖尿病、尿蛋白ありなし）	透析導入した対象者	透析導入していない対象者	・医療機関継続受診率 ・健診受診率 ・糖尿病性腎症にかかる指標（HbA1c、尿蛋白、eGFR）の変化	KDB/NDB
③	早期の糖尿病性腎症患者に保健指導介入は有効か？	a	ランダム化比較試験	実証の対象となる自治体における、特定健診を受診した糖尿病患者（腎症病期1期、2期）	郵送による受診勧奨通知＋保健指導（特定保健指導と同様）	郵送による受診勧奨通知のみ	・HbA1cの変化	・参加保険者の登録データ ・KDB

図表8 分析デザイン（案）に対する主なご意見

No	リサーチタイトル	#	研究デザイン	ご意見
①	既存の糖尿病性腎症重症化予防プログラムは効果を出しているか？	a	縦断的観察研究	<ul style="list-style-type: none"> 津下班の研究範囲を広げて、その結果を報告していく方針が良いのではないかと
		b	コホート研究（ビッグデータ分析）	<ul style="list-style-type: none"> アウトカムを、eGFRに絞った方が良いのではないかと（人工透析率は尿アルブミンの測定状況や実施期間の観点から困難ではないかと） NDBの活用方法は難しいのではないかと（医療アクセスや医療の質等のプロセス指標の用途が考えられるが趣旨に沿うのか） 都市部と医療過疎の地域では重症化予防プログラムの推進体制が異なることから、層別化した分析が必要ではないかと 重症化予防プログラムを実施している保険者とそうでない保険者のKDBデータを用いて実施するのが良いのではないかと プログラムの実施の有無で指標を比較する際、比較した結果はプログラムの効果に加え、保険者の特性（人口規模、高齢化率、プログラムの実施予算等）が反映されている点に留意が必要
②	糖尿病性腎症未受診者・治療中断者への受診勧奨は有効か？	a	比較試験	<ul style="list-style-type: none"> 参加者への説明が必要となる 対象は「健診受診+レセプトなし」が中心となるのではないかと 保健事業の流れに沿った内容であり比較的实施し易いが対象の自治体を別で確保するなどの工夫が必要になる 受診勧奨の回数を変える等により継続受診率の変化を見るという方法もあるのではないかと 【補足】J-DREAMSでは糖尿病診断のきっかけも調査しているが、医療受診者のみを対象としているため治療中断者や未受診者は分からない
	透析導入に至った患者は適切に医療を受けてきたのか？	b	症例対照研究（ビッグデータ分析）	<ul style="list-style-type: none"> 日本腎臓学会で進めるJ-CKD-Databaseを使用した分析結果を参考にすべき ⇒ 柏原先生に詳細確認が必要 上記は保健指導の評価には繋がらない。参考にする場合、未受診や治療中断がどれほどの悪影響を及ぼすかを分析することになるのではないかと 3期から4期に移行している人の内訳をみると、感染症を繰り返している人が多かった。広く医療情報を取ると良いのではないかと 合併症の併発状況や介護データと照合した分析も可能ではないかと 地域のアプローチ状況を確認し、比較することが有効ではないかと。どのような介入が行われたかについては、地域の保健師等へのアンケートが効果的ではないかと
③	早期の糖尿病性腎症患者に保健指導介入は有効か？	a	ランダム化比較試験	<ul style="list-style-type: none"> 病院での薬物治療や生活指導の真剣度に左右される点が課題である 健診受診時ではなく腎症病期を定めてから同意を取ることになるだろう ランダム化比較試験の実施は難しいのではないかと

2) 第2回有識者委員会

第2回有識者委員会では、第1回有識者委員会での議論を踏まえ、分析デザインの修正案を提示した上で、さらにご議論をいただいた。

分析テーマ①については、サンプルサイズに関する懸念点や保険者規模等を考慮した分析の必要性等について議論がなされた。

分析テーマ②については、クラスターランダム化比較試験の実施が想定されたが、分析対象者の設定や介入方法の質を一定に保つ必要性等について議論がなされた。

分析テーマ③については、ビッグデータ分析の実施が想定されたが、アウトカム指標の設定や分析に用いる項目の選定、ベースラインの揃え方等について議論がなされた。

ご議論を踏まえ、分析テーマ①についてはサンプルサイズの確保のため対照群の設定方法について引き続き検討するとともに、分析テーマ②についてはご指摘を踏まえて、介入方法等を含めて分析デザインの検討を続けることとした。また、テーマ③については引き続き分析デザインの検討を行うこととした。

図表9 分析デザイン（修正案）（第2回有識者委員会時点）

新#	リサーチタイトル	研究デザイン	対象者・除外基準	介入/曝露群	非介入/対照群	アウトカム	リソース
①	既存の糖尿病性腎症重症化予防プログラムは効果を出しているか？	観察研究	特定健診を受診した糖尿病性腎症患者	重症化予防プログラムを適用している保険者における、介入を受けている対象者	重症化予防プログラムを適用していない保険者における対象者	腎症病期ごとの糖尿病性腎症にかかる指標(HbA1c、eGFR等)の変化(病期別解析)、未受診者においては受診率	・保険者による登録データ ・KDB ・データヘルス全数調査
②	糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨は有効か？	クラスターランダム化比較試験	未受診者及び治療中断者	郵送による受診勧奨通知＋定期的なフォローアップ	郵送による受診勧奨通知	・医療機関受診率 ・医療機関継続受診率 ・HbA1cの変化	・保険者による登録データ ・KDB

新#	研究デザイン	分析の内容	リソース
③	ビッグデータ分析	①透析導入に至った患者の傾向を分析 (医療機関の継続的受診状況、歯科・眼科等への受診状況、HbA1cや尿蛋白等の糖尿病性腎症にかかる指標の変化、処方情報、他感染症や合併症との関係等) ②ベースラインが類似した集団を設定し比較分析することで、透析導入に至る要因を分析 ③保険者の取組状況による比較(早期の糖尿病性腎症患者に対する保健指導を含む)	・KDB/NDB ・データヘルス全数調査 ・保険者アンケート

図表10 分析デザイン（修正案）に対する主なご意見

新#	リサーチタイトル	研究デザイン	ご意見
①	既存の糖尿病性腎症重症化予防プログラムは効果を出しているか？	観察研究	<p><サンプルサイズについて></p> <ul style="list-style-type: none"> 対照群が全体で14万人程度であるが、糖尿病の罹患率を考えると不十分ではないか。 被保険者規模が同程度の自治体でプロベンシスコアを見なければ分布が異なる可能性がある。 2017年度や2018年度に実施していなかった自治体も含めて考慮し、自治体数を確保する必要がある。 <p><実施手順について></p> <ul style="list-style-type: none"> 分析に必要な期間も考慮して、データ抽出のタイミングを考慮する必要がある。
②	糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨は有効か？	クラスターランダム化比較試験	<p><分析対象について></p> <ul style="list-style-type: none"> 未治療者に比べて治療中断者は受診勧奨の効果乏しく、検証は難しい。 自治体同士の比較を行う場合、各自治体の受診勧奨対象者における未受診者と治療中断者の比率が異なると、結果にバイアスが生じる可能性があり、結果の解釈に注意が必要。 前年度のレセプトデータの有無だけで治療者を振り分ける想定だが、それ以前に中断していた場合はどのように評価するかは検討が必要。 <p><介入方法について></p> <ul style="list-style-type: none"> 実現可能かつ継続可能な介入方法をデザインすべき。受診勧奨を委託する場合、民間事業者だけでなく在宅保健師や療養指導士等、地域ネットワークや栄養ケア・ステーション等の人材活用も視野に入れるべき。 委託先によって介入の質が異なることがないよう、質を担保するためのルールが必要。 医療機関の協力により再診率が上がる。医療機関の協力も重要。 参加同意取得について、オプトアウトで問題がないかどうか再度確認が必要。 通常の保健指導では差が出にくい。どのように対照群を分けるかが重要。
新#	研究デザイン	ご意見	
③	ビッグデータ分析	<ul style="list-style-type: none"> 何を変数とするのかを整理し、メッセージ性を高める必要がある。透析導入無しの方が、後方視的にみてデータや受療態度が良かったという当たり前の結果になりかねない。 現在透析をしている人は生きているが、死亡データをどう扱うかは課題である。定義を明確にすべき。 透析導入の要因を探索する際はベースライン時の対象者の特性を揃えるよう分析デザインの工夫が必要。 特に仮説②に関して、何でベースラインを揃えるかが重要。腎機能に関するデータがあればよいが、感染症やAKI（急性腎障害）の再発、薬の使い方等で分析できると良い。 	

3) 第3回有識者委員会

第3回有識者委員会では、第2回有識者委員会での議論を踏まえ、各分析テーマの概要や実施手順案について報告し、ご議論をいただいた。

分析テーマ①については、サンプルサイズに注意しながら研究を進める点について確認がなされた。

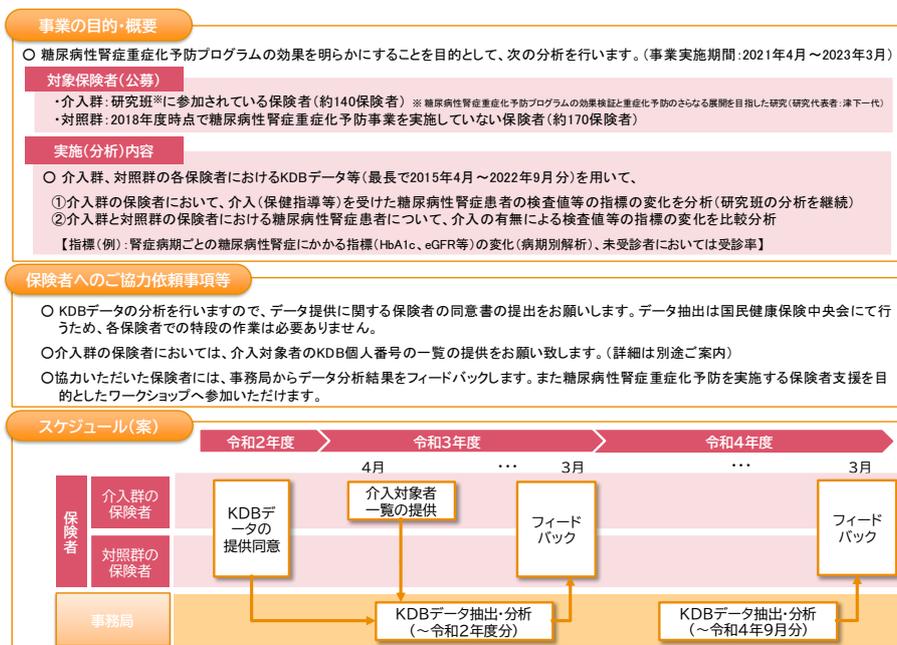
分析テーマ②については、受診勧奨の方法や、効果を評価する際の留意点、受診勧奨のリーフレットのあり方等について議論がなされた。

分析テーマ③については、分析対象について議論がなされるとともに、詳細な研究計画の作成の必要性について確認がなされた。

ご議論を踏まえ、分析テーマ①についてはサンプルサイズに注意しながら研究を進めることとし、分析テーマ②についてはご指摘を踏まえて、受診勧奨プロトコルの検討や新型コロナウイルス感染症の状況を鑑みた訪問の方法・保険者への説明方法、受診勧奨のリーフレットの検討等を行うこととした。テーマ③は分析デザインの詳細化を進めることとした。

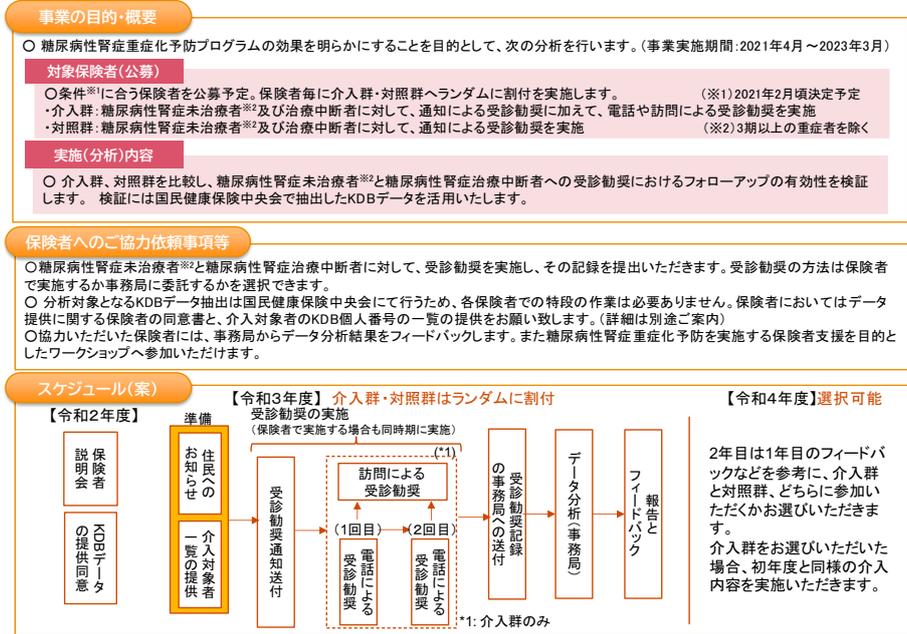
図表11 事業概要（案）（第3回有識者委員会時点）

■ 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの介入効果の検証

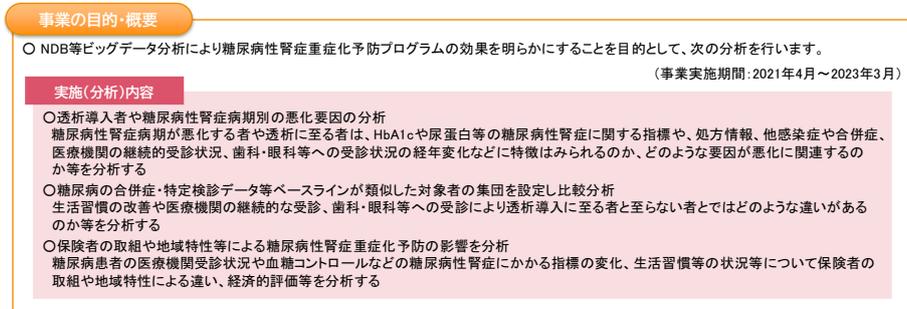


(前頁から続き)

■ 糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨の有効性検証



■ ビッグデータ分析による糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証



図表12 事業概要（案）等に対する主なご意見

新#	リサーチタイトル	研究デザイン	ご意見
①	既存の糖尿病性腎症重症化予防プログラムは効果を出しているか？	観察研究	<p><サンプルサイズについて></p> <ul style="list-style-type: none"> 介入群、対照群ともに、糖尿病性腎症の基準や事業の実施の有無によって分析対象者数は絞り込まれていく。その点に注意しながら研究を進める。
②	糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨は有効か？	クラスターランダム化比較試験	<p><受診勧奨の方法について></p> <ul style="list-style-type: none"> 腎症病期2期以下は特定保健指導による介入が想定されるが、対照群はその影響を検討する。 治療中断理由が異なる場合（まだ受診しなくてよいと思っている者とそうでない者等）、受診勧奨時に相応しい言葉やアプローチが異なるため、中断理由に応じたプロトコルを検討する。 電話のみで受診につながった場合の効果と訪問まで行った場合の効果を同一視して良いか検討が必要。万が一受診勧奨の時期が遅くなった場合、受診間隔が3カ月の対象者は年度末までに2回受診できないことが懸念される。コロナの状況に鑑みた訪問の方法および手挙げの際の説明方法について検討する必要がある。 リーフレットの内容は重要。何が動機となって受診したかが分かると良い。 <p><受診率の定義></p> <ul style="list-style-type: none"> 他疾患による医療機関受診との区別を適切に行わないと受診率が高めに見積もられることになる
新#	研究デザイン	ご意見	
③	ビッグデータ分析	<ul style="list-style-type: none"> 中断率が異なるため、1型糖尿病を対象者に含めないほうがよいのではないか。 詳細な計画を検討する。 	

4) 第4回有識者委員会

第4回有識者委員会では、第3回有識者委員会での議論及びその後の検討結果を踏まえ、事業概要の修正案及び報告書案を提示した上で、さらにご議論をいただいた。

分析テーマ①については、対照群の確認と、保険者規模や受診勧奨・保健指導の実施の有無、介入の深さ等、分析する際の留意点等について議論がなされた。

分析テーマ②については、受診勧奨プロトコルにおける訪問の取扱い等について議論がなされるとともに、サンプルサイズについてクラスターランダム化比較試験として成立することについて確認がなされた。

分析テーマ③については、アウトカム指標の設定、被用者保険の取り扱いや説明変数として薬剤を用いる際の留意点等について議論がなされるとともに、個人レベルでの介入に係る分析が難しいこと等について確認がなされた。

ご議論を踏まえ、分析テーマ①については改めて介入群・対照群の整理をした上で研究計画をさらに具体化することとし、分析テーマ②についてはさらに受診勧奨プロトコルの検討等を進めることとした。テーマ③はアウトカム指標の見直し等を行うこととした。

図表13 事業概要（案）（第4回有識者委員会時点）

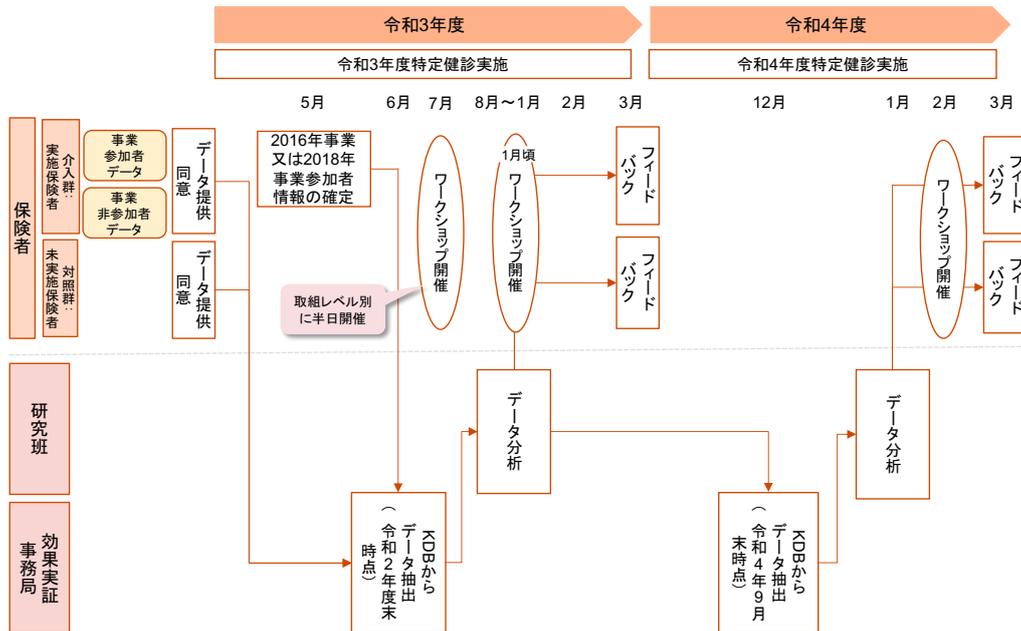
■ 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの介入効果の検証

■ 研究デザイン概要

目的	観察研究（A）：保険者が実施する糖尿病性腎症重症化予防事業の対象者について、その特性や腎症病期の変化、悪化要因を長期フォローアップにより明らかにする 観察研究（B）：糖尿病性腎症重症化予防プログラムによる効果を明らかにする
----	--

研究デザイン	対象者・除外基準	介入/曝露群	非介入/対照群	アウトカム	リソース
観察研究（A）	津下班的厚労科研における対象者	実施保険者における事業参加者 重症化予防プログラムを適用している保険者において保健指導等の介入を受けた対象者	実施保険者における事業非参加者 重症化予防プログラムを適用している保険者において保健指導等の介入を受けなかった対象者	腎症病期ごとの糖尿病性腎症にかかる指標（HbA1c、eGFR等）の変化（病期別解析）、未受診者においては受診率	・保険者による登録データ ・KDB
観察研究（B）	2015年度又は2017年度に特定健診を受診した糖尿病性腎症患者	実施保険者における事業参加者、非参加者 重症化予防プログラムを適用している保険者において、2016年度または2018年度に介入を受けている対象者及び介入を受けなかった対象者（津下班的における事業対象者）	未実施保険者における対象者 2018年度までに1度も重症化予防プログラムを実施したことがない保険者における対象者（介入群と2015、2018年度でのベースラインが同じ対象者を抽出）	腎症病期ごとの糖尿病性腎症にかかる指標（HbA1c、eGFR等）の変化（病期別解析）、未受診者においては受診率	・保険者による登録データ ・KDB ・データヘルス全数調査

（分析上の留意事項） プログラムの実施の有無で指標を比較する際、比較した結果はプログラムの効果に加え、保険者の特性（人口規模、高齢化率、プログラムの実施予算等）が反映されている可能性がある

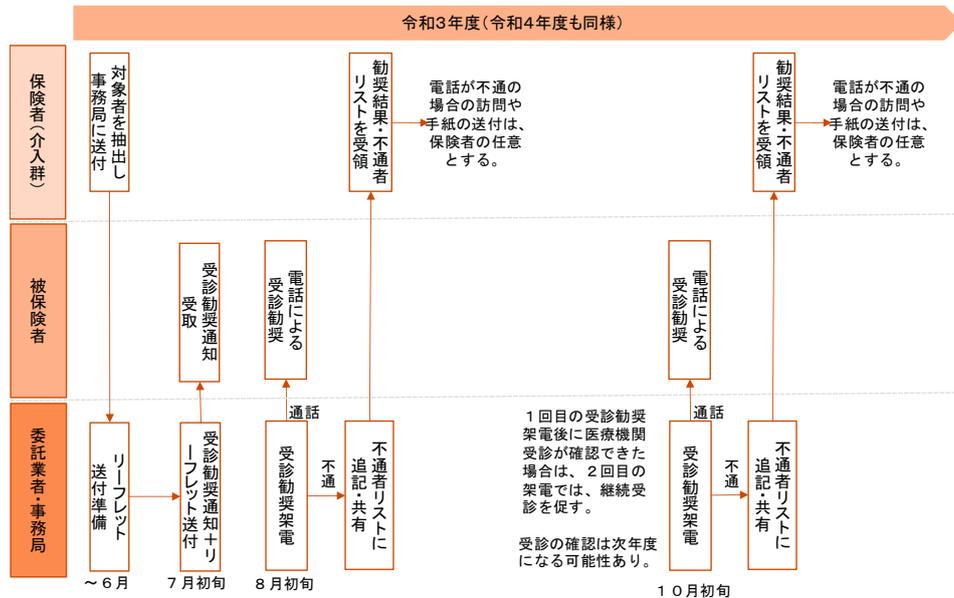


■ 糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨の有効性検証

介入群

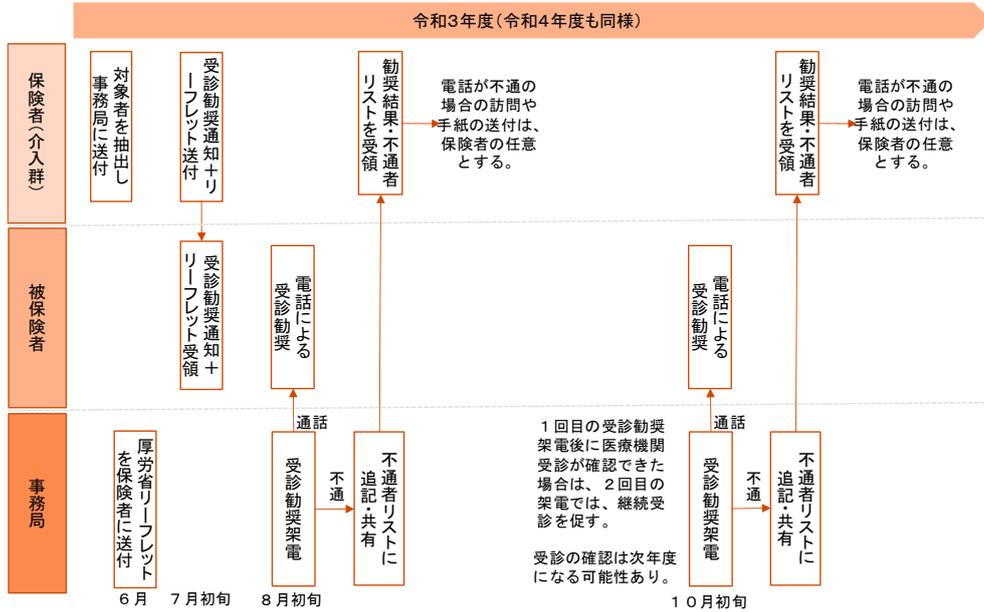
プロトコルフロー(一括委託)

～糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨は有効か？～



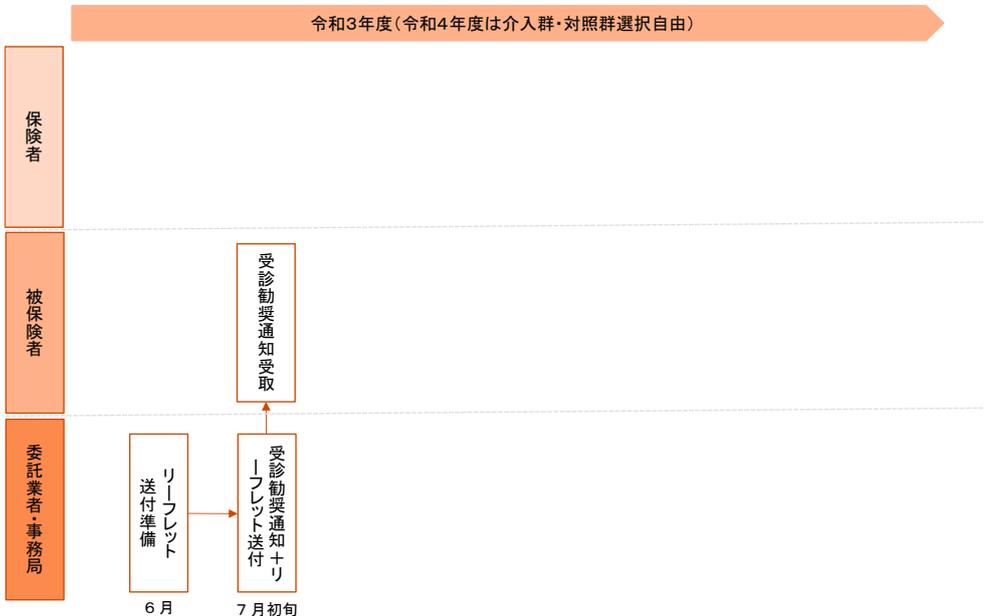
介入群

プロトコルフロー（既存の通知を使用・リーフレットを使用） ～糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨は有効か？～

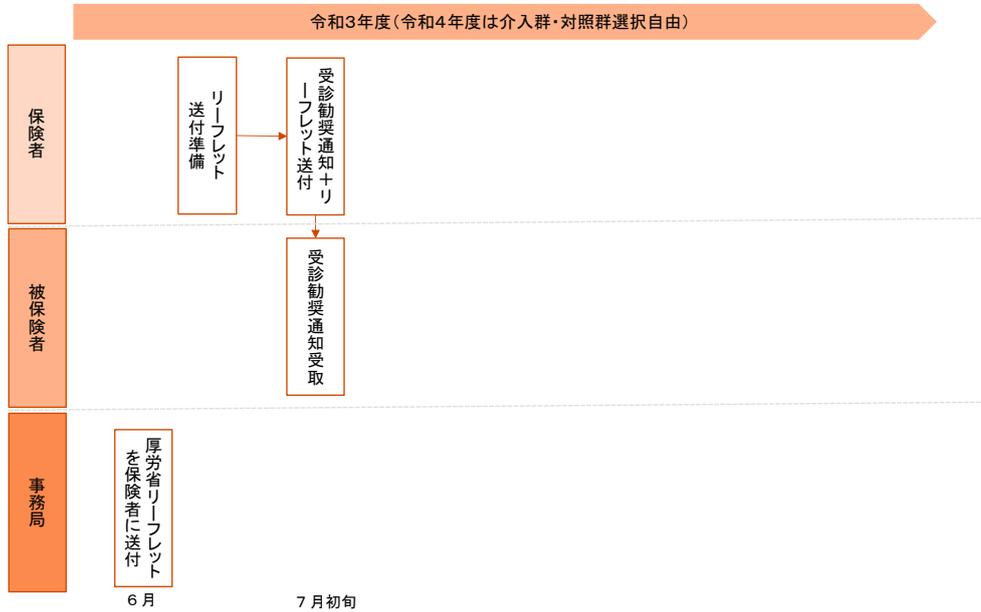


対照群

プロトコルフロー（一括委託） ～糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨は有効か？～



プロトコルフロー（既存の通知を使用・リーフレットを使用） ～糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨は有効か？～



対象保険者の選定について ～保険者の実態等を含め、確認が必要な事項～

- 糖尿病未治療者のうち、糖尿病基準に該当する者(C) と糖尿病治療中断者のうち、糖尿病性腎症患者（健診受診なし）(E)に該当する対象者を集計

CとEに関する条件 (対象者数)	3千人～1万人	1万人～5万人	5万人～10万人
1 C50名以上かつE50名以上	41(9548) 平均被保険者数:233 最大被保険者数:1377	240(86784) 平均被保険者数:362 最大被保険者数:3065	49(51760) 平均被保険者数:1056 最大被保険者数:7854
2 C50名以上かつE50名以上 かつC+Eが100名以下	0(0) 平均被保険者数:0 最大被保険者数:0	0(0) 平均被保険者数:0 最大被保険者数:0	0(0) 平均被保険者数:0 最大被保険者数:0
3 C50名以上かつE50名以上 かつC+Eが200名以下	29(4115) 平均被保険者数:142 最大被保険者数:197	50(7896) 平均被保険者数:158 最大被保険者数:198 <small>専断連絡済</small>	2(329) 平均被保険者数:165 最大被保険者数:180
4 C50名以上かつE50名以上 かつC+Eが300名以下	34(5278) 平均被保険者数:155 最大被保険者数:260	119(24619) 平均被保険者数:207 最大被保険者数:296	3(614) 平均被保険者数:205 最大被保険者数:285
5 C50名以上かつE50名以上 かつC+Eが400名以下	37(6377) 平均被保険者数:172 最大被保険者数:399	176(44098) 平均被保険者数:251 最大被保険者数:400	4(1005) 平均被保険者数:251 最大被保険者数:391

*数字は該当保険者（市町村）数（カッコ内は、合計対象被保険者数）
「平均被保険者数」は、「各自治体のC+Eを該当保険者分足し合わせた数字」+「該当保険者数」
「最大被保険者数」は、該当保険者内におけるC+Eの最大値

■ ビッグデータ分析による糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証

事業の目的・概要

○ NDB等ビッグデータ分析により糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果を明らかにすることを目的として、次の分析を行います。

(事業実施期間：2021年4月～2023年3月)

実施(分析)内容

- 透析導入や糖尿病性腎症病期の悪化要因の分析
糖尿病性腎症病期が悪化する者や透析に至る者は、HbA1cや尿蛋白等の糖尿病性腎症に関する指標や、処方情報、他感染症や合併症、医療機関の継続的受診状況、歯科・眼科等への受診状況の経年変化などに特徴はみられるのか、どのような要因が悪化に関連するのかな等を分析する
- 糖尿病性腎症病期等ベースラインが類似した対象者の集団を設定し比較分析
生活習慣の改善や医療機関の継続的な受診、歯科・眼科等への受診により透析導入に至る者と至らない者とはどのような違いがあるのかな等を分析する
- 保険者の取組や地域特性による糖尿病性腎症重症化予防の影響を分析
糖尿病患者の医療機関受診状況や血糖コントロールなどの糖尿病性腎症にかかる指標の変化、生活習慣等の状況等について保険者の取組や地域特性による違い、経済的評価等を分析する

第3回有識者会議で共有した分析概要

○透析導入や糖尿病性腎症病期の悪化要因の分析
糖尿病性腎症病期が悪化する者や透析に至る者は、HbA1cや尿蛋白等の糖尿病性腎症に関する指標や、処方情報、他感染症や合併症、医療機関の継続的受診状況、歯科・眼科等への受診状況の経年変化などに特徴はみられるのか、どのような要因が悪化に関連するのかな等を分析する

○糖尿病性腎症病期等ベースラインが類似した対象者の集団を設定し比較分析
生活習慣の改善や医療機関の継続的な受診、歯科・眼科等への受診により透析導入に至る者と至らない者とはどのような違いがあるのかな等を分析する

○保険者の取組や地域特性による糖尿病性腎症重症化予防の影響を分析
糖尿病患者の医療機関受診状況や血糖コントロールなどの糖尿病性腎症にかかる指標の変化、生活習慣等の状況等について保険者の取組や地域特性による違い、経済的評価等を分析する

解析テーマ

#	解析テーマ	説明
1	糖尿病性腎症患者における人工透析の導入要因分析	人工透析有無を目的変数としたロジスティック回帰分析や決定木分析等により、人工透析導入に至る要因を抽出する。
2	人工透析に対する糖尿病性腎症重症化予防プログラム(2016年4月開始)介入の効果検証	重症化予防プログラムや保険者の取組を数量化変数、透析導入をアウトカムとし、生存分析(カプランマイヤー法等)を行う。透析導入までの期間に対する重症化予防の取組の影響を分析する。
3	糖尿病性腎症患者における腎症病期ステージ悪化要因分析	腎症病期の悪化または維持改善を目的変数としたロジスティック回帰分析や決定木分析等により、腎症病期悪化の要因を抽出する。
4	腎症病期ステージ悪化に対する糖尿病性腎症重症化予防プログラム(2016年4月開始)介入の効果検証	重症化予防プログラムや保険者の取組を数量化変数、腎症病期の悪化をアウトカムとし、生存分析(カプランマイヤー法等)を行う。腎症病期悪化に対する重症化予防の取組の影響を分析する。

23

図表14 事業概要（案）等に対する主なご意見

新#	リサーチタイトル	研究デザイン	ご意見
①	既存の糖尿病性腎症重症化予防プログラムは効果を出しているか？	観察研究	<p><分析デザインについて></p> <ul style="list-style-type: none"> 観察研究Bでは対照群が2つあること、個の追跡と自治体レベルでの追跡を行う必要がある旨を明確化する。 自治体レベルでの追跡結果はワークショップでも必要になる。コントロール不良のまま、医療も指導もされないことの害をワークショップで伝えなければならない。 対照群として参加を表明している保険者は、介入群と比較して、大規模の保険者が少なく、小規模の保険者が多い。解析を行う際には被保険者の規模を考慮した解析を行うことになると思う。 規模や分析の目的に応じて、分析対象の自治体を絞る必要もあるだろう。事務連絡には入っていないが、受診勧奨や保健指導の実施有無、介入の深さに関する情報も一緒に収集できることが大切だ。分析を深掘りしていく際に、不十分な情報の場合、協力自治体に調査する必要性も出てくる。
②	糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨は有効か？	クラスターランダム化比較試験	<p><プロトコルについて></p> <ul style="list-style-type: none"> 中断理由が異なる場合はプロトコルが変わるが、今後架電時の文言を決める際に検討する。コロナ禍でリクルートが進まない可能性があることを委員の先生からコメントいただいたため、賛否あるかもしれないが、架電による受診勧奨をベースとし、訪問はオプションとする。リーフレットの内容も、岐阜県等複数の自治体から見本を取り寄せて検討中である。 <p><サンプルサイズについて></p> <ul style="list-style-type: none"> 介入対象者のうち、特定保健指導を受ける者は41.2%と推定される。それを踏まえてサンプルサイズを計算した。参加を表明していただいた自治体数は目標未達であったが、生物統計の専門家に確認し、CRTは成立することを確認済みである。参加自治体がもう少し増えたほうが安心できるため、引き続き一部の自治体に声をかける。
新#	研究デザイン	ご意見	
③	ビッグデータ分析	<ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンは2018年以前に無いため、腎機能をベースライン時で揃えようとする長期の追跡期間を確保できない。そのため、検出力不足で十分結果が見られない可能性がある。また、血清クレアチニンは必須の測定項目でないため、分析の実現可能性を図る上で、血清クレアチニンを測定している対象者数を事前に把握する必要があると思われる。 重症化予防プログラムの対象者は腎症病期4期が少ないことや、尿定性検査における尿蛋白定性の結果をもとにプログラム対象者の選定を行っている保険者が多いことをふまえ、分析デザインを検討する必要がある。 血清クレアチニンやeGFRのスロープを見るのが妥当。 透析導入時の年齢や、導入の判断基準も様々であるため、アウトカムとして透析導入は厳しいと感じた。その反面、本研究では透析を減少できるかが重要であるため、実施してもよいと思う。また、個人レベルでの介入の実施有無はNDBだけで判別できない。 恐らく任意の保険者に属している者は、その保険者の介入を一様に受けているとみなすしかないと思う。 病状が悪化した場合、保険者が変わったり退職したりする場合が多い。被用者保険に関する保険者データヘルス全数調査の結果を見ると、透析患者が少ない。被用者保険の場合は注意が必要。 説明変数に用いる薬剤のARBは、アルブミンが出てから投与するため、因果の逆転に注意してほしい。臨床家の意見を参考にしてほしい。また、HbA1cは2012年までのJDSの基準が現在と0.4%異なる点にも注意が必要。それらも踏まえて分析デザインをブラッシュアップしてほしい。 	

第3章 既存のエビデンスと検討方針

糖尿病性腎症重症化に関連すると思われるエビデンスを、本実証事業の有識者委員会委員及びアドバイザーに検討いただき収集した。(エビデンス一覧は次頁参照)

既存の研究から、レセプトデータや特定健診データを活用し糖尿病性腎症患者におけるプロテイン摂取や RAS 阻害薬等薬剤の腎機能への影響や効果等は研究されてきた。しかし、糖尿病性腎症重症化予防プログラムに基づいた取組の効果に関する検証は確立されていないと考えられた。

そこで本実証事業では、糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証を、レセプトデータや特定健診データを活用して実施し、介入方法の比較等を検証することとした。また、早期の糖尿病性腎症患者にフォーカスした介入も実施し、効果的な介入方法確立のためのエビデンス取得を目指すこととした。

図表15 糖尿病性腎症重症化予防に関するエビデンス一覧

No	掲載誌 [論文タイトル]	発表年	研究デザイン	目的	サンプル	結果	関連分析
1	Clinical and Experimental Nephrology 2018 22 [Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease]	2018	—	慢性腎疾患や糖尿病性腎臓病 (DKD) における治療をより充実させるため、臨床検証のガイドラインを検証するためのワーキンググループが構成された。適切で迅速な新薬の承認を目指し、日本における慢性腎不全患者のエビデンスに基づいて、国際規格から外れることなく、そのレビューを可能とする。	—	<ul style="list-style-type: none"> ・eGFR の変化は、欧米と同様に日本でも慢性腎疾患の治療の効果を測る目安として有効であるとの結果が出た。 ・糖尿病性腎症及びその他慢性腎疾患では、2～3年間で30%から40%のeGFRの減少がエンドポイントとなりうるが、研究デザインにより、その減少程度に差異がみられるため、具体的なエンドポイントは研究デザインにより慎重に設定する必要がある。 ・蛋白尿の変化は、慢性腎不全におけるエンドポイントとしては現時点では不十分である。継続的なエビデンスの収集が必要である。 ・早期慢性腎不全における臨床検証方法の確立も重要だが、現時点ではエビデンスが不十分である。 	① ② ③
2	BMJ Open Diabetes Research & Care 2020 8 [Conditions, pathogenesis, and progression of	2020	コホート研究	DKD (糖尿病性腎臓病) の罹患率と「early decliner (急速に腎機能が低下していく患者)」の割合を、危険因子とともに明確にする。	・15病院より、2,385名の糖尿病患者	<ul style="list-style-type: none"> ・コホートのうち、DKD 罹患率は52%だった。 ・eGFR 値が低いものの蛋白尿ではない患者のうち、12%が高血圧や糖尿病性網膜症といったこれまでよくあるとされてきた症状がみられなかった。 ・「early decliner」は14%だった。 	① ③

No	掲載誌 [論文タイトル]	発表年	研究デザイン	目的	サンプル	結果	関連分析
	diabetic kidney disease and early decliner in Japan]					・高齢、高アルブミン/クレアチニン比、収縮期血圧が高いことが「early decliner」であることの原因として高く寄与している。	
3	THE LANCET Diabetes & Endocrinology vol 5 [Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial]	2017	ランダム化比較試験	2型糖尿病で高血圧または高脂血症（もしくは両方）の症状を持つ患者を対象に、日本のガイドラインに沿った従来の治療方法（従来療法）または、従来の治療方法よりも目標をより厳しく設定した強力な治療方法（血糖・血圧・脂質に対する強化された多因子介入）（強化療法）のどちらかを受けてもらい、どちらが糖尿病に伴う大血管症（心筋梗塞や脳卒中など）の発症及び進行を防止できるかを調べる。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 81 医療機関より 2,540 名 ・ 高血圧または脂質異常（もしくは両方）を合併した 2 型糖尿病患者（HbA1c が 6.9%以上） ・ 45 歳～69 歳 ・ 従来療法グループと強化療法グループにランダムに割り付け（1:1） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 強化療法により主要評価項目（心筋梗塞、脳卒中、血行再建術、死亡）と筆頭副次評価項目（心筋梗塞、脳卒中、死亡）はリスク低下を示したが、統計的に有意な結果を得られなかった。（イベント発生率が低かった） ・ 死因のおよそ 60%は悪性新生物であり、群間差はみられなかった。 ・ 従来療法より厳格な多因子介入により、2型糖尿病に合併した腎症イベントをさらに減らすことが可能であることが示された。 	① ② ③

No	掲載誌 [論文タイトル]	発表年	研究デザイン	目的	サンプル	結果	関連分析
4	Kidney International vol 99 No.1 [Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes]	2020	ランダム 化比較試 験	2型糖尿病で高血圧または高脂血症（もしくは両方）の症状を持つ患者を対象に、日本のガイドラインに沿った従来の治療方法（従来療法）または、従来の治療方法よりも目標をより厳しく設定した強力な治療方法（血糖・血圧・脂質に対する強化された多因子介入）（強化療法）のどちらかを受けてもらい、どちらが糖尿病に伴う大血管症（心筋梗塞や脳卒中など）の発症及び進行を防止できうるかを調べる。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 81 医療機関より 2,540 名 ・ 高血圧または脂質異常（もしくは両方）を合併した 2 型糖尿病患者（HbA1c が 6.9%以上） ・ 45 歳～69 歳 ・ 従来療法グループと強化療法グループにランダムに割り付け（1:1） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2 型糖尿病患者において多因子介入と脂質コントロールが腎症の発症を抑え、血圧コントロールが eGFR の継続的な減少を防ぐことが示された。 	① ② ③
5	Scientific Reports 2020 10 [A cluster-randomized trial of the effectiveness of a triple-faceted intervention promoting adherence to primary care physician visits by diabetes patients.]	2020	ランダム 化比較試 験	プライマリケア環境における 1 年間の介入（受診予約のリマインダ送付、健康教育の実施）がプライマリケア医の受診率の低下を防ぐかどうか、検証する。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 40 歳～64 歳 ・ 2 型糖尿病患者 ・ 除外条件：人工透析、入院中、寝たきり、老人ホーム在住、失明、下肢切断、過去 5 年以内の悪性腫瘍診断、妊娠、複数の糖尿病医を受診、1 型糖尿病 ・ HbA1c 値の制限なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 介入により、糖尿病患者の定期的なプライマリケア医受診中断のリスクは 63%減少した。 	① ②

No	掲載誌 [論文タイトル]	発表年	研究デザイン	目的	サンプル	結果	関連分析
					・2,200名		
6	Internal Medicine 2018 57 [Diabetic Nephropathy: A Comparison of the Clinical and Pathological Features between the CKD Risk Classification and the Classification of Diabetic Nephropathy 2014 in Japan]	2018	コホート 研究	CKD（慢性腎疾患）と糖尿病性腎 症における各リスク判定の比較	(データ) ・AMEDより糖尿病性腎症 600例（腎生検により診 断）	・複合的な腎臓イベント（腎不全による死亡、クレ アチニンレベルの増加、eGFRの半減）、心血管 系のイベント及び死亡の発生頻度については、 糖尿病性腎症のリスク判定のほうがCKDのそ れより正しかった。 ・糖尿病性腎症の腎症病期第3期とCKDのオレン ジ期において、「2年間で30%のeGFR減少」 が腎死の比較的有效な予想となる。	③
7	Diabetes Care vol 42 [Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score- Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy- Based Cohort Study]	2019	コホート 研究	明らかな蛋白尿の症状がないが、 腎機能が低下している2型糖尿 病患者の特徴や腎機能低下の症 状の見通し、死亡の確率について 研究する。	・526名の、腎機能の低下が みられる2型糖尿病患者	・非蛋白尿（尿中アルブミン対クレアチニン比 [UACR] <300mg/g）の8人の患者は、蛋白尿の 傾向スコアが一致した164人の患者 （UACR ≥300mg）と比較して、収縮期血圧が低 く、病理学的病変が軽度だった。 ・非蛋白尿性糖尿病性腎症の患者は、血圧が制御 され、典型的な形態学的変化が少なく、CKD進 行と死亡リスクが低かった。	③
8	Diabetes Research and Clinical Practice 155 (2019) [Comparison of HbA1c levels and body mass index for prevention of	2019	コホート 研究	2型糖尿病患者における糖尿病 性腎臓病（DKD）の発症と血糖レ ベル、BMIの関係を研究する。	・2000年から2008年に川崎 医科大学病院の外来を2 年以上継続的に受診した 20歳以上の2型糖尿病患	（2型糖尿病患者における糖尿病性腎疾患（DKD） の発症、血糖値（HbA1C）、および肥満度指数 （BMI）の関連を分析。対象者をHbA1c（7.0% 未満（C）以上（U））およびBMI（25kg/m ² 以	① ③

No	掲載誌 [論文タイトル]	発表年	研究デザイン	目的	サンプル	結果	関連分析
	diabetic kidney disease: A retrospective longitudinal study using outpatient clinical data in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus]				者を含む。 ・ 2,306 名	上 (O) 以下 (N)) に従って4つのカテゴリーに分類。)。 ・ ハザード比 CO, UN, and UO はそれぞれ、1.4、1.4、1.54 だった。 ・ 2型糖尿病患者の DKD 予防には、HbA1c レベルが 7.0%未満かつ BMI が 25 未満の両方を維持することが重要。	
9	Clinical and Experimental Nephrology 2020 (24) [Effects of dietary protein intake on renal outcome and mortality in patients with advanced diabetic nephropathy]	2020	コホート研究	本研究では、糖尿病性腎症患者におけるプロテイン摂取と腎機能への影響と死亡の関係を研究する。	・ 449 名の糖尿病性腎症患者 (女性 115 名、男性 334 名)	・ プロテインの摂取が少ないほど、腎機能代替療法の必要性が低い結果となった。プロテイン摂取の減少は、正常な栄養を十分摂取できていない患者における高死亡率と大きく関係している。	① ③
10	BMC Health Services Research 2020 (20) [Does disease management for diabetic nephropathy reduce medical expenditure? Evidence from a three-period difference-in-differences analysis]	2020	レセプト分析	糖尿病性腎症の疾病管理は医療費を削減するかを分析する。	・ 2010 年から 2013 年の広島県呉市の国保レセプトデータ ・ 2010 年から 2013 年の糖尿病疾患管理対象者と非対象者データ	・ 介入前から介入中までの治療費のコスト削減効果 (是正効果) は 4.02%、介入中から介入後までのコスト削減効果 (健康改善効果) は 2.95% だった。	③

No	掲載誌 [論文タイトル]	発表年	研究デザイン	目的	サンプル	結果	関連分析
11	The Tohoku Journal of Experimental Medicine 2019, 248 [Risk-Stratified Incidence of Renal Replacement Therapy Initiation: A Longitudinal Analysis Using Medical Claims and Health Checkup Data]	2019	コホート研究	腎代替療法（RRT）開始のリスクに関するエビデンスを得るため、リスク要因ごとのインシデントを調査した。	・参加者は 49,252 名	<ul style="list-style-type: none"> ・49,252 名の参加者のうち、37 名が透析を開始。 ・糖尿病は二変量解析では透析開始と有意に関連していたが、多変量回帰分析では関連は有意ではなかった。 ・RRT（腎代替療法）開始の潜在的な危険因子には、進行した慢性腎臓病、蛋白尿、および糖尿病に加えて、男性の性別、併存する高血圧、および現在の喫煙状態が含まれる。 	① ③
12	BMC Pharmacology & Toxicology 2015 (16) [Does antihypertensive treatment with renin-angiotensin system inhibitors prevent the development of diabetic kidney disease?]	2015	コホート研究	糖尿病性腎臓病患者における RAS 阻害剤の定量的な効果を図るため、レセプトデータおよび健診データを活用した研究。	・静岡県及び福岡県在住の糖尿病と高血圧症患者 418 名	<ul style="list-style-type: none"> ・2011 年 4 月から 2013 年 9 月の間におよそ 6.2%（30 名）が糖尿病性腎臓病を発症した。 ・RAS 阻害薬を処方されたグループは対照群と比較して糖尿病性腎臓病疾患リスクがかなり低かった（オッズ比 0.35）。 	① ③
13	糖尿病 62 巻 6 号 [豊岡市国民健康保険特定健診データを用いた糖尿病性腎臓病重症化関連因子の解析]	2019	コホート研究	糖尿病性腎臓病の重症化予防のため、地域における課題を抽出し、特に介入すべき対象集団を検討する。	・4 年間の健診データ（初年度 n=5,169）	<ul style="list-style-type: none"> ・血清クレアチニン値の 1.2 倍化をエンドポイントとして生存時間分析を行ったところ、腎機能低下のリスク因子として糖尿病と高血圧が有意だった。 ・糖尿病患者では、HbA1c（高値）と HDL コレステロール（低値）が腎症増悪と関連し、治療を受けていない HbA1c 8.0%以上の群で腎機能低下の進行を認めた。 	① ③

No	掲載誌 [論文タイトル]	発表年	研究デザイン	目的	サンプル	結果	関連分析
						<ul style="list-style-type: none"> また、尿蛋白（-）の糖尿病患者は、低 HDL コレステロール血症群が高リスクだった。 	
14	山梨大学看護学会誌 vol 9 No.2 [誌糖尿病性腎症患者の生活習慣の特徴--非腎症患者との比較]	2011	観察研究	糖尿病性腎症患者の生活習慣の特徴を明らかにするため、非腎症患者の生活習慣と比較検討をする	<ul style="list-style-type: none"> 外来通院中の発症 5 年以上の 2 型糖尿病患者 65 名（腎症発症者 19 名、非腎症者 46 名） 	<ul style="list-style-type: none"> 糖尿病性腎症患者（N=84）と非腎症患者（N=46）を対象にデモグラおよびビヘビアル属性を比較したところ、腎症群の魚類摂取量が低く（0.7±0.5 回/日）、身体活動レベルと 1 週間の入浴頻度も有意に少なかった。 心理状態（STAI）は有意差無し。 	③
15	Journal of Renal Nutrition Vol 27, No.6 [Association of hypertriglyceridemia with the incidence and progression of chronic kidney disease and modification of the association by daily alcohol consumption]	2017	コホート研究	本研究では、明確になっていない中性脂肪とアルコール消費の慢性腎疾患における関連について研究する。	<ul style="list-style-type: none"> 111,279 名（男性 47,737 名、女性 69,542 名） 	<ul style="list-style-type: none"> 中性脂肪のレベルによって 4 つのグループにサンプルを分けて観察した。中性脂肪が高いほど、研究期間（2 年間）を通して eGFR の減少がとても大きかった。 中性脂肪レベルはベースラインにおける慢性腎疾患の発症の有無に関わらず、2 年後の慢性腎疾患の進行に関連している。 アルコール消費頻度と eGFR の変化は、中性脂肪のレベルに関係なく統計的に有意だった。 	① ③
16	Internal Medicine 56 [Association between overall lifestyle changes and incidence of proteinuria: a population-based,	2016	コホート研究	健康的な生活習慣の変容と、不健康な生活習慣の要因、肥満レベルそして蛋白尿症の関係を研究する。	<ul style="list-style-type: none"> 40 歳から 74 歳の日本人 2008 年から 2009 年に健診受診あり 99,404 名（うち男性 36.9%） 	<ul style="list-style-type: none"> 1 年間の追跡後、3.9%の男性と 2.4%の女性が蛋白尿を発症。 健康的な生活習慣への変容が、男性女性ともに蛋白尿のリスクを軽減した。（オッズ比 0.87） 	① ③

No	掲載誌 [論文タイトル]	発表年	研究デザイン	目的	サンプル	結果	関連分析
	cohort study]					・年齢、高血圧の有無、糖尿病発症の有無等による層別分析でも、同様の結果となった。	
17	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis vol 23, No.4 [Body mass index modifies an association between self-reported regular exercise and proteinuria]	2016	コホート研究	継続的な運動が蛋白尿症と慢性腎疾患に与える影響を研究する。	・292,013名の健診受診者	・運動スコア(0から3に分類)は男性女性ともに蛋白尿症罹患に大きく影響している ・女性の場合、BMIに関わらず、運動スコアが高いほど蛋白尿症罹患率が低い ・運動スコアと腎機能の低下も同様の結果となった	③
18	American Journal of Kidney Diseases (AJKD) 66 (6) [Impact of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio on the incidence and progression of chronic kidney disease: a longitudinal study in a large Japanese population]	2015	コホート研究	慢性腎疾患患者における中性脂肪とHDLコレステロールの関係を研究する。	・39歳から74歳までの124700名の健診受診者 ・男性50,392名、女性74,308名 ・慢性腎疾患患者21,800名	・ベースラインでは、中性脂肪とHDLコレステロールの割合はeGFRの減少と蛋白尿症に大きく関連があった。 ・中性脂肪:HDLコレステロールの割合が高いほど、慢性腎疾患の発症リスクが高く、慢性腎疾患患者ではeGFRの減少の加速と蛋白尿症の増加がみられた。	① ③
19	American Journal of Hypertension 28 (9) [Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Function Decline: Associations in a Large	2015	コホート研究	高血圧症と蛋白尿は慢性腎疾患患者における腎機能悪化のリスク要因であるが、腎機能における血圧と蛋白尿症の関係を研究す	・29歳から74歳までの141,514名の健診受診者 ・男性40%	・蛋白尿の症状がある患者では、eGFRの変化は収縮期血圧とは逆比例しており、拡張期血圧ではそれが見られなかった。 ・収縮期血圧が134mmHg以上の蛋白尿症患者で	① ③

No	掲載誌 [論文タイトル]	発表年	研究デザイン	目的	サンプル	結果	関連分析
	Community-based Population]			る。		は、eGFR の減少がとても速く、蛋白尿症が見られなくても収縮期血圧が 141 mm Hg 以上の対象では、eGFR は大きく減少した。	
20	Clinical and Experimental Nephrology (2015) 19 [Significance of estimated glomerular filtration rate in predicting brain or heart attacks in obese and non-obese populations]	2015	コホート研究	特定健診は心疾患を防ぐためのメタボ対策に主にフォーカスしており、腹囲、BMI、血圧、中性脂肪、血糖値などを計測するが、eGFR は重要視されていない。本研究では eGFR の重要性を検証する。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 109,349 名の健診受診者 ・ 男性 39.5% 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脳と心臓発作における eGFR と高血圧症の相乗効果は BMI のレベルによって異なる。eGFR は脳と心臓発作におけるリスク要因であり、特に非肥満対象者においては血圧と組み合わせると、より強いリスク要因となりえる。 ・ 特定健診の最大の目的である心疾患リスクの回避を実現するために、非肥満対象者には eGFR の計測を行うことが重要である。 	① ③

第4章 分析テーマごとの検討結果

1. 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証

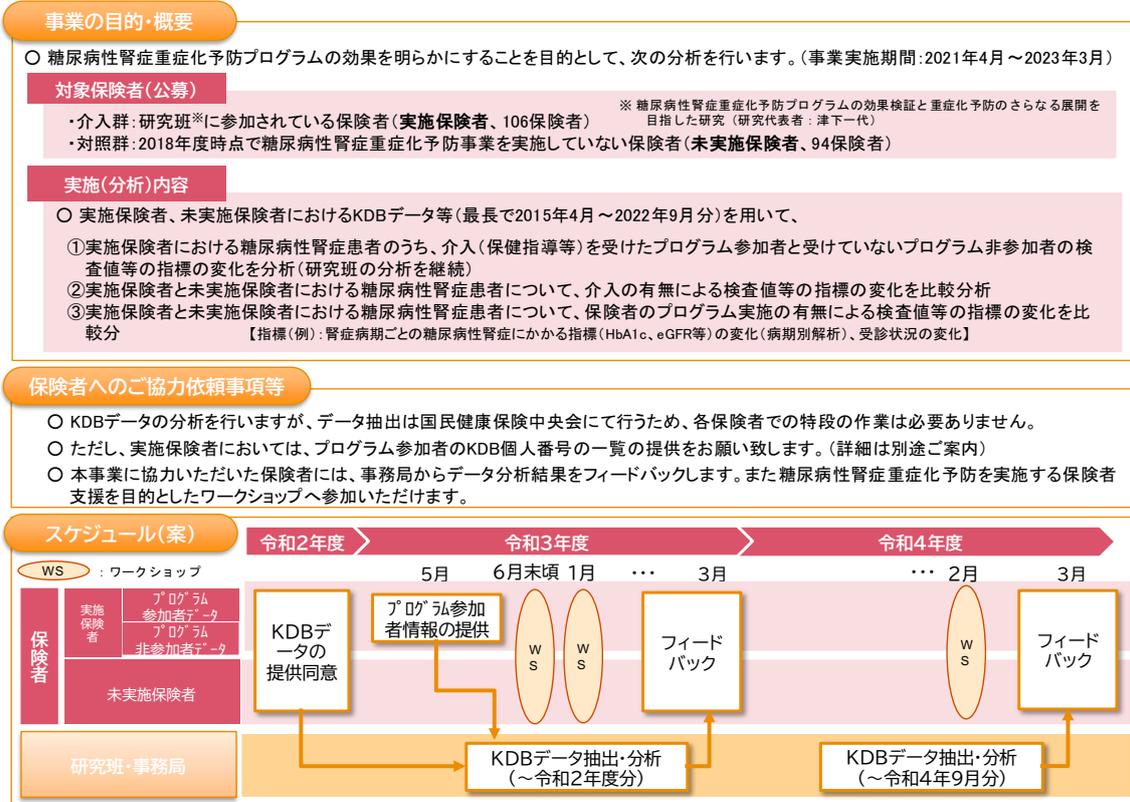
以下に、委託期間中に検討した効果検証の概要案を示す。分析対象とする対象者の詳細な抽出基準、保険者から収集する項目とその粒度に関する詳細等は引き続き検討が必要であり、今後内容の修正・変更が生じる点に留意が必要である。

1) 事業の目的・概要

糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果を明らかにすることを目的として、糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証と重症化予防のさらなる展開を目指した研究（研究代表者：津下一代）（以下、先行研究という。）に参加している保険者（以下、実施保険者という。）と、平成30年度時点で糖尿病性腎症重症化予防事業を実施していない保険者（以下、未実施保険者という。）の糖尿病性腎症患者を対象とした観察研究を実施することとした。

具体的には、①実施保険者における、プログラムによる介入（保健指導等）を受けた糖尿病性腎症患者（以下、プログラム参加者という。）と介入を受けていない糖尿病性腎症患者（以下、プログラム非参加者という。）のアウトプット指標ならびに各種アウトカム指標（検査値の変化・疾患の発症等）に関する比較分析、②実施保険者と未実施保険者の糖尿病性腎症患者における、介入の有無による各種アウトカム指標に関する比較分析、③実施保険者と未実施保険者の糖尿病性腎症患者における、保険者のプログラム実施の有無による患者のアウトカム指標に関する比較分析、を行うこととした。以下に、事業の概要を示す。

図表16 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証の概要



2) 分析デザイン

(1) 全体像

本研究は、平成 27 年度特定健診、もしくは平成 29 年度特定健診を起点とした縦断的な前向き観察研究である。実施保険者のプログラム参加者について、糖尿病性腎症重症化予防プログラム（受診勧奨・保健指導）の参加前および参加後数年間の特定健診データ等（匿名化されたデータ）を収集する。また実施保険者のプログラム非参加者、ならびに未実施保険者のプログラム対象者についても同様に縦断的なデータを取得し、プログラムによる介入（保健指導等）が糖尿病性腎症の発症および進行に及ぼす影響について評価する。

評価に当たっては、大きく次の 3 つの分析を実施する予定である。

- ・観察研究 (A) : 実施保険者における糖尿病性腎症重症化予防プログラムの参加者と同プログラムの非参加者の対象者の特性や臨床経過等を比較分析し、実施保険者の糖尿病性腎症患者に対する糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果を明らかにする（先行研究において実施保険者より詳細なデータが長期に取得されており、観察研究 (B) よりアウトプット指標を含めた詳細な分析が可能である）
- ・観察研究 (B) : 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの参加者（実施保険者におけるプログラム参加者）と、同プログラムの非参加者（未実施保険者のプログラム対象者）の臨床経過等を比較分析し、糖尿病性腎症患者に対する糖尿病性腎症重症化予防プログラム参加の効果を明らかにする（観察研究 (A) と比較し、より大規模な対象者での分析が可能である）
- ・観察研究 (C) : 実施保険者における対象者と未実施保険者の対象者の特性や臨床経過等比較分析し、糖尿病性腎症患者に対する保険者による糖尿病性腎症重症化予防プログラム導入の効果を明らかにする

図表17 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証に係る研究デザイン

研究デザイン	対象者	介入/曝露群	非介入/対照群	アウトカム	リソース
観察研究 (A)	実施保険者における対象者	実施保険者におけるプログラム参加者 重症化予防プログラムを適用している保険者において、2016年度または2018年度に介入を受けている対象者	実施保険者におけるプログラム非参加者 重症化予防プログラムを適用している保険者において保健指導等の介入を受けなかった対象者	主) 糖尿病性腎症にかかる指標 (eGFR低下速度、クレアチニン倍加速度、尿たんぱく陽性化率等) の変化、糖尿病性腎症病期の変化 副) 体重、BMI、HbA1c等の変化、生活習慣の変化、受診状況の変化	・KDB ・保険者による登録データ
観察研究 (B)	実施保険者の参加者と未実施保険者における対象者	実施保険者におけるプログラム参加者 重症化予防プログラムを適用している保険者において、2016年度または2018年度に介入を受けている対象者	未実施保険者における対象者 2018年度までに1度も重症化予防プログラムを実施したことがない保険者における対象者 (介入群と2015、2018年度でのベースラインが同じ対象者を抽出)	主) 糖尿病性腎症にかかる指標 (eGFR低下速度、クレアチニン倍加速度、尿たんぱく陽性化率等) の変化、糖尿病性腎症病期の変化 副) ①体重、BMI、HbA1c等の変化、生活習慣の変化、受診状況の変化	・KDB ・保険者による登録データ
観察研究 (C)	実施保険者の対象者と未実施保険者における対象者	実施保険者における対象者	未実施保険者における対象者	実施保険者、非実施保険者におけるコントロール不良者、腎症3期以上発症率、透析導入率、受診状況の変化 <マクロ的に比較>	・KDB ・保険者における情報 (未実施の背景等)

※対象者の選定基準、保険者から収集する項目とその粒度に関する詳細等は今後具体的に検討する

なお、分析に必要な KDB データは実施保険者、未実施保険者ともに国民健康保険中央会（以下、国保中央会）の協力を得て抽出する。実施保険者については参加者を識別するため、KDB 個人番号の一覧を各保険者から国保中央会へ提供いただくが、研究班には匿名化されたデータが提供される。KDB 個人番号と個人情報の対応は各保険者が所有する KDB 端末等にて照合可能であり、KDB 個人番号と個人情報の対応表は研究班では保持せず、各保険者にて管理する。

実施保険者の状況に応じてオプトアウトに対応することとするが、その期間はオプトアウトが可能な期間（KDB 個人番号の一覧を国保中央会に提供するまでの期間：令和3年5月末まで（予定））のみとする。

(2) 分析対象

本分析における実施保険者と未実施保険者は、以下のように定義する。

- ・実施保険者：糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証と重症化予防のさらなる展開を目指した研究（研究代表者：津下一代）に参加している保険者のうち協力が得られた保険者
- ・未実施保険者：平成 30 年度時点で糖尿病性腎症重症化予防事業を実施していない保険者のうち協力が得られた保険者

実施保険者と未実施保険者の条件に該当する保険者の内訳は以下の通りである。最終的には、これらの保険者のうち、本事業への参加に同意が得られた保険者について分析を行う予定である。なお、令和 3 年 3 月 24 日時点で本事業への参加意向を表明している保険者は以下の通りである。

図表18 対象とする保険者の内訳

被保険者規模※1	実施保険者（津下班）※2		参加意向	
	保険者数	被保険者数	保険者数	被保険者数
10万人以上	5	979,542	4	832,770
5万人以上10万人未満	17	1,140,610	11	754,638
1万人以上5万人未満	67	1,419,938	55	1,204,128
5千人以上1万人未満	26	200,692	24	184,173
2千人以上5千人未満	20	67,357	12	45,353
2千人未満	3	4,606	0	0
合計	138	3,812,745	106	3,021,062

被保険者規模※1	未実施保険者※3		参加意向	
	保険者数	被保険者数	保険者数	被保険者数
10万人以上	0	0	0	0
5万人以上10万人未満	3	248,457	1	89,156
1万人以上5万人未満	32	737,156	21	511,542
5千人以上1万人未満	23	160,813	17	119,452
2千人以上5千人未満	39	124,659	21	66,115
2千人未満	72	74,164	34	38,423
合計	169	1,345,249	94	824,688

※1：被保険者規模は各年度の「国民健康保険実態調査」より

※2：「糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証と重症化予防のさらなる展開を目指した研究 総括・分担研究報告書」より対象市町村を抽出（2019年度）

※3：2019年保険者データヘルス全数調査において3a-Q1「糖尿病性腎症重症化予防の取組を実施していますか」で「2.現在実施していないが、今後実施する予定」又は「4.過去実施しておらず、現在も実施していない」を選択した保険者

(3) 評価指標

本分析における評価指標は下表の通りである。なお、評価項目の詳細に関して、今後、修正・変更が生じる点に留意が必要である。

分析に用いるデータとして、実施保険者、未実施保険者の各保険者における糖尿病性腎症患者について平成27年度又は平成29年度の特定健診データ及びレセプトデータ（臨床検査値・問診・レセプト情報（疾患名、医薬品名、年間医療費、要介護度）、介入内容（実施内容、回数）等）を、KDBシステム等より抽出する。その後、令和4年9月末時点までの各種情報を収集する。なお、後期高齢者医療制度への移行者についても、データを突合して分析対象とする（ただし、KDBシステムの特性上、都道府県を超えて移動した者は突合不可である。また、被用者保険に移行した者についてもデータの取得は不可である）。データはいずれも、国保中央会の協力のもと抽出した匿名化されたデータを用いる。

図表19 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証における評価指標

● 観察研究 A

目的	評価項目	評価項目の選択理由と妥当性
主要		
糖尿病性腎症重症化予防プログラムに基づく介入が、糖尿病性腎症患者の腎機能へもたらす影響を記述分析により検証する。	糖尿病性腎症にかかる指標（eGFR 低下速度、クレアチニン倍加速度、尿蛋白陽性化率等）の変化、糖尿病性腎症病期の変化	糖尿病性腎症の重症度評価は尿蛋白、クレアチニン、eGFR 値、およびそれに基づく腎症病期で評価を行うことがガイドラインで定められている。
副次		
糖尿病性腎症重症化予防プログラムの介入による生活習慣病全般への影響、医療費への影響を記述分析により検証する。	※特定健診結果に基づく 体重、BMI、HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧、トリグリセライド、LDL コレステロール、HDL コレステロール	糖尿病性腎症重症化予防プログラムの介入は生活習慣病の指標全般の変化に影響する。また、プログラム介入に伴い糖尿病性腎症の重症化に寄与する各種危険因子の治療や腎不全に対する治療が医療費に影響するため、医療費の評価が必要である。
	※特定健診質問票結果に基づく 生活習慣の変化	
	※レセプトデータに基づく 受診状況の変化 医療費 透析導入率	

目的	評価項目	評価項目の選択理由と妥当性
保険者において実施されている糖尿病性腎症重症化予防事業の対象者設定や介入方法等が適切か記述分析により検証する。	糖尿病性腎症重症化予防事業のカバー率（糖尿病性腎症重症化予防事業の対象者の基準に該当する者のうち、実際に保健指導を受けた者の割合） （アウトプット指標）	糖尿病性腎症重症化予防プログラムの対象とすべき者に適切に介入されていることを確認するとともに、多くの対象者の参加を得るための最適なアプローチ方法を検討する上での基礎資料を作成するため。

● 観察研究 B

目的	評価項目	評価項目の選択理由と妥当性
主要		
糖尿病性腎症重症化予防プログラムに基づく介入が、糖尿病性腎症患者の腎機能へもたらす影響を分析する。	糖尿病性腎症にかかる指標（eGFR 低下速度、クレアチニン倍加速度、尿蛋白陽性化率等）の変化、糖尿病性腎症病期の変化	糖尿病性腎症の重症度評価は尿蛋白、クレアチニン、eGFR 値、およびそれに基づく腎症病期で評価を行うことがガイドラインで定められている。
副次		
糖尿病性腎症重症化予防プログラムの介入による生活習慣病全般への影響、医療費への影響を分析する。	※特定健診結果に基づく 体重、BMI、HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧、トリグリセライド、LDL コレステロール、HDL コレステロール ※特定健診質問票結果に基づく 生活習慣の変化 ※レセプトデータに基づく 受診状況の変化 医療費 透析導入率	糖尿病性腎症重症化予防プログラムの介入は生活習慣病の指標全般の変化に影響する。また、プログラム介入に伴い糖尿病性腎症の重症化に寄与する各種危険因子の治療や腎不全に対する治療が医療費に影響するため、医療費の評価が必要である。

● 観察研究 C

目的	評価項目	評価項目の選択理由と妥当性
主要		
実施保険者の対象者と未実施保険者の対象者を比較し、保険者の糖尿病性腎症重症化予防プログラム導入の糖尿病性腎症患者の腎機能に及ぼす効果を検証する	糖尿病性腎症にかかる指標（eGFR 低下速度、クレアチニン倍加速度、尿蛋白陽性化率等）の変化、糖尿病性腎症病期の変化	糖尿病性腎症重症化予防事業の導入による糖尿病性腎症患者への影響を保険者レベルで検討することが事業効果を検証する上で重要である。
副次		
糖尿病性腎症重症化予防プログラムの導入による生活習慣病全般への影響、医療費への影響を分析する。	※特定健診結果に基づく 体重、BMI、HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧、トリグリセライド、LDL コレステロール、HDL コレステロール	糖尿病性腎症重症化予防プログラムの導入は、糖尿病性腎症患者における生活習慣病の指標全般の変化に影響する。また、プログラム介入に伴い糖尿病性腎症の重症化に寄与する各種危険因子の治療や腎不全に対する治療が医療費に影響するため、医療費の評価が必要である。
	※特定健診質問票結果に基づく 生活習慣の変化	
	※レセプトデータに基づく 受診状況の変化 医療費 透析導入率	

(4) 分析方法

本分析における分析方法は以下の通りである。分析に際しては、短期的・中長期的な評価指標の分析のみならず、マクロ的分析も実施するとともに、各保険者へのフィードバックも見据えた分析を実施する。なお、分析内容の詳細に関しては、今後、修正・変更が生じうる点に留意が必要である。

■ 実施保険者における参加者、非参加者における糖尿病性腎症患者における記述分析ならびに参加者と非参加者の比較検討（観察研究 A）

実施保険者における糖尿病性腎症患者を対象として、糖尿病性腎症重症化予防事業の各種アウトカム指標（腎症病期ごとの糖尿病性腎症にかかる指標（eGFR（ただし、分析可能期間は 2018 年度以降）等）や HbA1c 等の検査値、及び医療機関未受診者については医療機関への受診の有無等）やアウトプット指標について記述分析を行う。その際、生活習慣の変化を含む行動変容の状況を把握するため、特定健診における問診結果に関しても、同様の記述分析を行う。また、実施保険者のプログラム参加者とプログラム非参加者で各種評価項目を比較する。その際、事業対象者の選定に用いた特定健診の実施時期（平成 27 年度又は平成 29 年度）を揃える。比較分析を行う際には、保険者規模並びに性・年齢、HbA1c や eGFR 等の検査結果、特定保健指導に関する情報などによる傾向スコアを用いたマッチングなどの統計手法を用いて、できる限り比較可能性を高めた上で解析する。

■ 実施保険者における参加者と、未実施保険者における対象者（糖尿病性腎症患者）の比較検討（観察研究 B）

実施保険者における参加者と未実施保険者における糖尿病性腎症患者で各種評価項目を比較し、糖尿病性腎症患者に対する糖尿病性腎症重症化予防プログラム参加による効果を検証する。その際、事業対象者の選定に用いた特定健診の実施時期（平成 27 年度又は平成 29 年度）を揃える。また、比較分析を行う際には、保険者規模並びに性・年齢、HbA1c や eGFR 等の検査結果、特定保健指導に関する情報などによる傾向スコアを用いたマッチングなどの統計手法を用いて、できる限り比較可能性を高めた上で解析する。

■ 実施保険者と未実施保険者における対象者（糖尿病性腎症患者）の比較検討（観察研究 C）

実施保険者における糖尿病性腎症患者と未実施保険者における糖尿病性腎症患者で各種評価項目を比較し、糖尿病性腎症患者に対する保険者の糖尿病性腎症重症化予防事業導入による効果を検証する。その際、事業対象者の選定に用いた特定健診の実施時期（平成 27 年度又は平成 29 年度）を揃える。また、比較分析を行う際には、保険者規模並びに性・年齢、HbA1c や eGFR 等の検査結果、特定保健指導に関する情報などによる傾向スコアを用いたマッチングなどの統計手法を用いて、できる限り比較可能性を高めた上で解析する。

(5) 事前に想定される分析デザイン上の留意点

観察研究 A における参加者と非参加者における比較では、実施保険者における参加者と非参加者の間で、健康意識や社会経済的地位などに大きな違いがあると予想される。測定可能な変数をできるだけ集めて調整することが重要であるが、調整してもバイアスは残存することが予想されることに留意する。

観察研究 B の比較では、観察研究 A における比較と比べるとバイアスは薄まる傾向にあるものの、参加者に選択バイアスがかかっている状況には変わりなく、また、保険者の違いもバイアスとなる可能性がある。

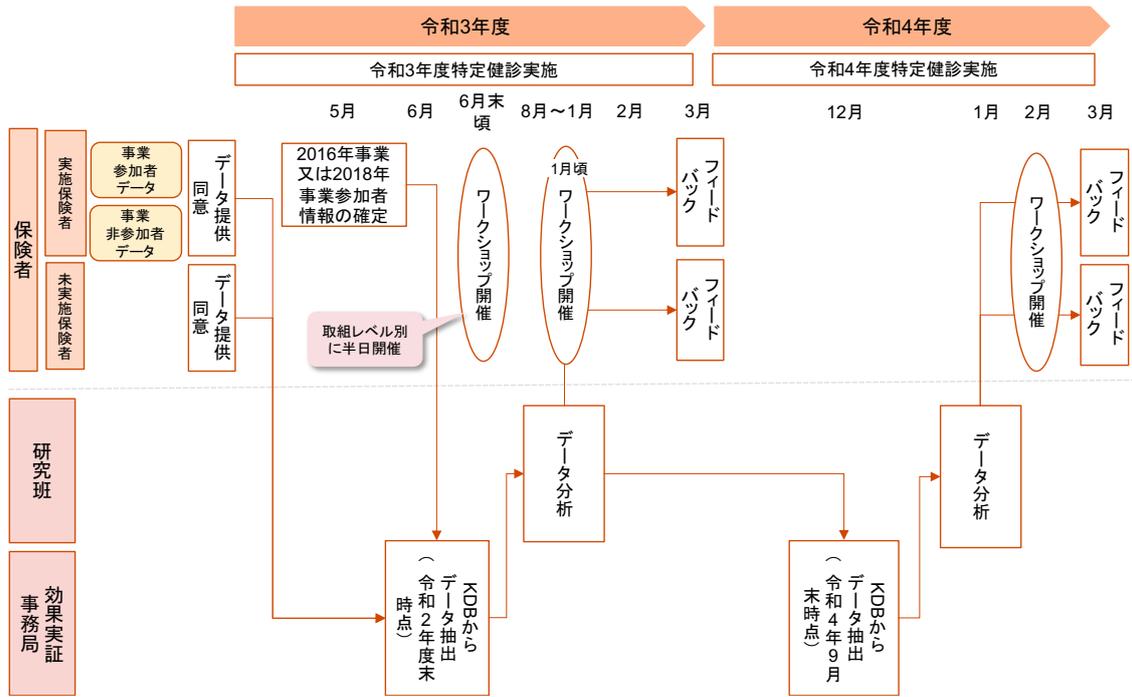
観察研究 C の比較では、介入の参加者に及ぼす効果を分析する観察研究 A・B と違い、介入の対象者全体に及ぼす効果を分析している。観察研究 A・B に比較するとバイアスは薄まる傾向にあると考えられるが、保険者の違いもバイアスとなる可能性があることに留意する。

研究全体を通じたアウトカム変数についても、透析導入率については観察期間内では差を検出できない可能性があること、血清クレアチニンについては hyperfiltration などで一時的に改善する可能性があること、特定健診は原則年 1 回であり情報が疎であることなどに留意する必要がある。

3) スケジュール案

以下に、糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証に係るスケジュール案を示す。

図表20 スケジュール（案）



2. 糖尿病性腎症未治療及び治療中断者への受診勧奨の有効性検証

1) 全体像

糖尿病の重症化リスクが高いとされる糖尿病性腎症未治療者（以下、未治療者という。）や糖尿病性腎症治療中断者（以下、治療中断者という。）に対して、適切な受診勧奨を行うことにより、適切な治療に結び付ける必要がある。本研究では、被保険者数1万人～5万人規模の市町村の中から、参加の同意を得られた市町村を受診勧奨通知に加えて電話等を用いた介入群と受診勧奨通知のみを送付する対照群に割り付け、未治療者や治療中断者の医療機関受診率や継続受診率を比較する。

クラスターの単位は市町村とし、1年目は介入群と対照群にランダムに割り付け、2年目は市町村が介入群又は対照群を選択することとする。

2) 分析内容

■ データ収集方法

令和3年度に受診勧奨を実施した被保険者のレセプトデータ及び特定健診データを、KDBシステムより抽出する。

- レセプトデータ：年齢、性別、糖尿病（ICD-10：E10～E14）による医療機関の受診歴、糖尿病治療薬の処方歴、入院・外来栄養食事指導料、糖尿病合併症管理料、在宅療養指導管理料など
- 特定健診データ：体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c、クレアチニン、eGFR、TG、LDL-c、HDL-cなど

■ 対象者

被保険者のうち以下の基準を満たす未治療者及び治療中断者を対象とする。

● 未治療者

下記のすべてを満たす者：

- 令和2年度特定健診結果が早期糖尿病性腎症相当（病期2期以下）（下記の早期糖尿病性腎症の定義を参照）
- 令和2年度特定健診質問票の「血糖を下げる薬又はインスリン注射」の回答が「いいえ」
- 平成29年度より令和2年度の間、レセプトにおける糖尿病傷病名がなし

● 治療中断者

下記の1または2を満たす者：

1. 下記のすべてを満たす者：

- ・ 令和2年度特定健診結果が早期糖尿病性腎症相当（病期2期以下）
（下記の早期糖尿病性腎症の定義を参照）（令和2年度）
- ・ 令和2年度特定健診質問票の「血糖を下げる薬又はインスリン注射」の回答が「いいえ」
- ・ 令和2年度の間、レセプトにおける糖尿病傷病名がなし
かつ平成29年度より令和元年度の間、レセプトにおける糖尿病傷病名があり

2. 下記のすべてを満たす患者：

- ・ 令和2年度の間、レセプトにおける糖尿病傷病名がなし
かつ平成29年度より令和元年度の間、レセプトにおける糖尿病傷病名があり

【早期糖尿病性腎症の定義】 下記のすべてを満たす：

- ・ HbA1c 6.5%以上、または、空腹時血糖値 126 mg/dL 以上（随時血糖値 200mg/dL）
- ・ 尿蛋白（±）または（-）

保険者リクルートについて

令和3年2月16日の事務連絡により保険者リクルートを実施したところ、3月26日時点で参加表明をいただいた市町村は、27か所（推定対象者数3,478名）だった。目標は38市町村（推定対象者数2,148名）であるが、参加を表明していただいた市町村をランダムに2群に分割し、各群の症例数の差を10,000回試算したところ、誤差は約1市町村規模の人数（77～279名）に収まることになったため、統計的に有意性を示すことができるサンプルサイズであることが確認できた。

候補となった市町村を東（北海道、東北、関東）と西（中部、近畿、四国、九州、沖縄）に分け、本研究とは関わりのない第三者が東西それぞれの割付表を作成した。先着都道府県順に割付表に当てはめ、介入群か対照群かを決定した。

介入群	全 14 保険者
対照群	全 13 保険者

(参考1)事務連絡対象保険者の選定

糖尿病未治療者のうち糖尿病基準に該当する者（C）と糖尿病治療中断者のうち糖尿病性腎症患者（健診受診なし）（E）に該当する対象者を保険者の被保険者規模ごとに集計し、対象者数が同一規模であると見込まれる 119 市町村（C50 名以上かつ E50 名以上、かつ C+E が 300 名以下）を対象とした。

図表21 事務連絡送付対象の保険者

CとEに関する条件 (対象者数)	3千人~1万人	1万人~5万人	5万人~10万人
1 C50名以上かつE50名以上	41(9548) 平均被保険者数:233 最大被保険者数:1377	240(86784) 平均被保険者数:362 最大被保険者数:3065	49(51760) 平均被保険者数:1056 最大被保険者数:7854
2 C50名以上かつE50名以上 かつC+Eが100名以下	0(0) 平均被保険者数:0 最大被保険者数:0	0(0) 平均被保険者数:0 最大被保険者数:0	0(0) 平均被保険者数:0 最大被保険者数:0
3 C50名以上かつE50名以上 かつC+Eが200名以下	29(4115) 平均被保険者数:142 最大被保険者数:197	50(7896) 平均被保険者数:158 最大被保険者数:198	2(329) 平均被保険者数:165 最大被保険者数:180
4 C50名以上かつE50名以上 かつC+Eが300名以下	34(5278) 平均被保険者数:155 最大被保険者数:260	119(24619) 平均被保険者数:207 最大被保険者数:296	3(614) 平均被保険者数:205 最大被保険者数:285
5 C50名以上かつE50名以上 かつC+Eが400名以下	37(6377) 平均被保険者数:172 最大被保険者数:399	176(44098) 平均被保険者数:251 最大被保険者数:400	4(1005) 平均被保険者数:251 最大被保険者数:391

(参考2)サンプルサイズ試算結果

■ サンプルサイズ算出方法

アンケートの回答結果から全市町村のプライマリーエンドポイント（医療機関受診率）及びセカンダリーエンドポイント（継続受診率）を算出し、Binary outcome の Cluster RCT の症例数式^{*2}に代入することで、統計的有意差の有無が判別可能なサンプルサイズを見積もった。

その結果、119 市町村の中から、介入群・対照群合わせて 2,148 名、38 市町村の参加が必要であるという結論に至った。

■ 算出根拠

前述の（参考 1）における C+E=100 の場合を最小限見積もるべき値とした。その場合、特定保健指導で最大 41.2%^{*1}の脱落を加味すると、最低集まる人数は 59 名/1 市町村となる。

ここで、ICC=0.1 として、一施設当たりの症例数=59 としてサンプルサイ

ズの式（Cluster RCT の症例数式^{※2}）に受診勧奨パターン別受診率を代入すると、必要なサンプル数は、片側で 1,074 名（両側 2,148 名）と求まる。ここで、「特定保健指導による脱落を加味した人数」>「必要最低限の N 数」となるべきであるため、59 名/1 保険者の場合、1,074 名を集めるためには、18.2 市町村、切り上げて 19 市町村からの参加が必要である。

従って、最低限必要なサンプルサイズは、両群合わせて 2,148 名、38 市町村となる。

ただし令和元年度の糖尿病性腎症対象者の概数及び平成 30 年度の特定保健指導実施率をもとに試算しているため、分析時は注意が必要である。

※1 厚生労働省 2018 年度 特定健康診査・特定保健指導の実施状況より
(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000173202_00006.html)

※2 参考文献 “Methods for sample size determination in cluster randomized trials”, Rutterford C, et al. Int J Epidemiol.44(3):1051-1067 (2015)

3) 評価指標

評価指標は以下に定義する医療機関受診率及び医療機関継続受診率とする。

■ 医療機関受診率

(受診勧奨後^(*)、3 か月以内に 1 回以上糖尿病 (ICD-10 : E10~E14) により医療機関を受診した被保険者数) / (受診勧奨の対象者数) × 100 (%)

■ 医療機関継続受診率

(受診勧奨後^(*)、6 か月以内^(**)に 2 回以上糖尿病 (ICD-10 : E10~E14) により医療機関を受診した被保険者数) / (受診勧奨の対象者数) × 100 (%)

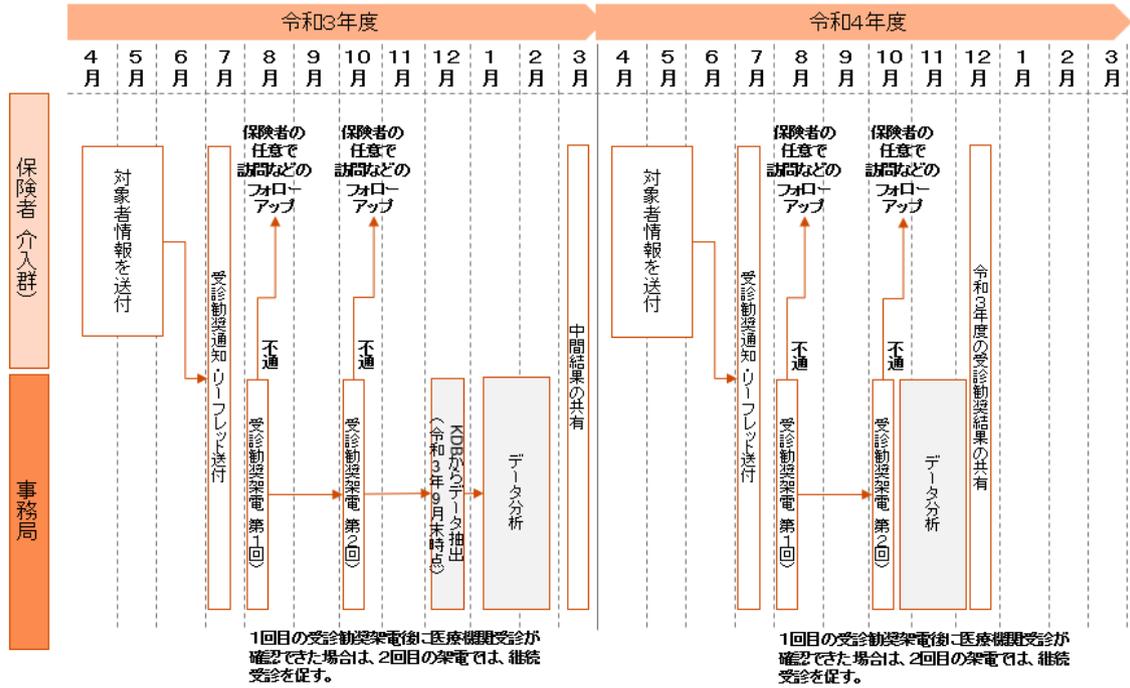
(*) 通知、電話、任意フォローアップいずれか最後に実施したもの

(**) 【除外条件】2 回の受診の間隔が 3 カ月を超えて経過した場合は、継続とみなさない

4) スケジュール

スケジュール案は以下の通り。

図表22 スケジュール（案）



3. ビッグデータ分析による糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証

1) 全体像

NDB 等を対象にしたビッグデータの分析により、糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果を明らかにすることを目的とし、以下の3つの観点で分析を行う。

1. 透析導入や糖尿病性腎症病期の悪化要因の分析

糖尿病性腎症病期が悪化する者や透析に至る者は、HbA1c や尿蛋白等の糖尿病性腎症に関する指標や、処方情報、他感染症や合併症、医療機関の継続的受診状況、歯科・眼科等への受診状況の経年変化などに特徴はみられるのか、どのような要因が悪化に関連するのか等を分析する

2. 糖尿病性腎症病期等ベースラインが類似した対象者の集団を設定し比較分析

生活習慣の改善や医療機関の継続的な受診、歯科・眼科等への受診により透析導入に至る者と至らない者とではどのような違いがあるのか等を分析する

3. 保険者の取組や地域特性による糖尿病性腎症重症化予防の影響を分析

糖尿病患者の医療機関受診状況や血糖コントロールなどの糖尿病性腎症にかかる指標の変化、生活習慣等の状況等について保険者の取組や地域特性による違い、経済的評価等を分析する

2) 分析内容

(1)前提事項

本研究デザインは NDB 等からのデータ抽出を令和3年度に実施する予定であるため、データの品質が不明な状態で設計している。従って、データ抽出後、データの品質に鑑み、分析デザインを修正・追加する可能性がある。また分析の結果によって更に分析を修正・追加する可能性がある。

(2)解析テーマ

前述の3つの分析観点をもとに、以下4つの解析テーマを設けた。解析テーマ2及び4は介入の効果を検証するものであり、その前段における解析として解析テーマ1及び3を位置づけ解析を進める。その際、医療機関受診率等の解析も行うこと

を前提とし、各解析テーマの示唆を深める。

1. 糖尿病性腎症患者における血清クレアチニンまたは eGFR 変化ならびに透析導入の要因分析
2. 血清クレアチニンまたは eGFR 変化ならびに透析導入に対する糖尿病性腎症重症化予防プログラム介入の効果検証
3. 糖尿病性腎症患者における腎症病期ステージ悪化要因分析
4. 腎症病期ステージ悪化に対する糖尿病性腎症重症化予防プログラム介入の効果検証

それぞれの解析テーマにおける詳細は以下のとおり。

1. 糖尿病性腎症患者における血清クレアチニンまたは eGFR 変化ならびに透析導入の要因分析

項目	詳細
解析手法	ロジスティック回帰分析、決定木分析（CART 等）
対象者	<p>以下を満たす者全員（全年齢、全保険者）</p> <ul style="list-style-type: none"> 傷病名レコードに糖尿病、高血糖症に関係するコード^{※1} あり または、HbA1c 6.5%以上（平成 24 年以前は 6.9%） または、 空腹時血糖 126mg/dL 以上
目的変数	<ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンまたは eGFR 変化 透析導入^{※2}
説明変数 (候補)	<p>※説明変数は実際のデータを確認後にどの値を用いるか、どのような加工データが必要かを検討する想定。</p> <ul style="list-style-type: none"> 年齢、性別、保険者種類 (特定健診情報データの基本情報レコードより抽出) 受診病院、受診回数/受診間隔、入院などのイベント有無（炎など感染症による入院、がん、手術、骨折等） (医科レセプト診察年月等から集計。受診は同一の疾患に対するデータを名寄せし、イベント有無はダミー変数で置換) 人工透析を促進する併存症有無（高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、心不全、虚血性心疾患、脳血管障害） (医科レセプト情報から集計し、当該傷病名有無をダミー変数で置換) 使用薬剤 (DM 薬；SGLT2I、降圧薬；ARB, ACEI、クレメジン等を調剤レセプト情報から抽出) バイオマーカーの値^{※3}（ベースライン腎機能、糖尿病コントロール状態等取得可能な検査値すべて） (特定健診情報データから集計) 保険者情報 (特定健診受診率、特定保健指導実施率、糖尿病性腎症重症化プログラム導入有無等、保険者データヘルス全数調査結果等から集計)

※1 分析テーマ1～3の共通の分類を用いる

※2 4つの診療行為コード（人工腎臓（導入期）加算、導入期加算（腹膜灌流）、導入期加算1（人工腎臓）、導入期加算2（人工腎臓））を用いる。

※3 健診データがある対象者の場合のみ利用

2. 血清クレアチニンまたは eGFR 変化ならびに透析導入に対する糖尿病性腎症重症化予防プログラム介入の効果検証

項目	詳細
解析手法	生存分析（カプランマイヤー法等、観察期間が5年以上の症例）
対象者	傷病名レコードに糖尿病、高血糖症に関係するコード ^{※1} あり または、HbA1c 6.5%以上（平成24年以前は6.9%） または、空腹時血糖 126mg/dL 以上の者 ※人数が多くなる場合は調整因子を用いて層別化する。
数量化変数	<ul style="list-style-type: none"> 糖尿病性腎症重症化予防プログラム施行有無 全数調査結果等からプログラムの実施有無や開始時期で分類 糖尿病性腎症重症化予防事業への取組 全数調査結果等から取組状況に応じて保険者を分類
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンまたは eGFR 変化、透析導入（医科レセプト「診察年月」から抽出）
傾向スコアマッチング	<ul style="list-style-type: none"> 「1. 糖尿病性腎症患者における血清クレアチニンまたは eGFR 変化ならびに透析導入の要因分析」で算出した傾向スコアを用いて、糖尿病性腎症重症化予防プログラム施行有無以外の関連要因でマッチングし、共変量のバイアスを最小化する。
調整因子	<ul style="list-style-type: none"> 生存分析の観察開始時点は平成27年とするが、NDB のデータ確認により平成27年以前の観察情報も検討する可能性がある。 「1. 糖尿病性腎症患者における血清クレアチニンまたは eGFR 変化ならびに透析導入の要因分析」において、有意な関連が示された変数を用いて数量化変数の構築を検討したり、エントリーポイントに基準を設けたりする。

※1 分析テーマ1～3の共通の分類を用いる

3. 糖尿病性腎症患者における腎症病期ステージ悪化要因分析

項目	詳細
解析手法	ロジスティック回帰分析、決定木分析（CART 等）
対象者	<p>以下をすべて満たす者全員</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特定健診受診期間が 5 年間以上の者（データ抽出期間のうち任意の 5 年間とする） ・追跡期間の最初の 2 年間に少なくとも 1 回特定健診を受診し、かつ、追跡期間 3 年目以降に少なくとももう 1 回特定健診を受診している者 <p>※5 年間以上の取得可能な限り長期間の時系列データを用いる想定</p> <p>※可能な限り、同じ保険者に属する者を抽出する</p>
目的変数	<p>腎症病期を特定健診結果から判定のうえ、以下の 2 つの目的変数を用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目的変数その 1：腎症病期が改善または維持した場合 ・ 目的変数その 2：腎症病期が悪化した場合 <p>※追跡期間内において、年度によって特定健診結果の値が変動し、異なる腎症病期が混在する場合は考えられるが、腎症病期の変化の定義（変化を観測する期間、特定健診回数に対する検査結果の割合等）は NDB のデータ確認後に行う。</p> <p>※平成 30 年以前は、特定健診結果に血清クレアチニン値がある場合のデータを利用。</p> <p>※腎症病期ごとに分析を行う。</p> <p>※腎症病期の変化の定義は、分析結果に鑑み再検討する可能性がある。</p>
説明変数 (候補)	<p>「1. 糖尿病性腎症患者における血清クレアチニンまたは eGFR 変化ならびに透析導入の要因分析」の説明変数に以下を加える</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 問診項目（特定健診情報データの問診項目 8～20 において、回答項目をダミー変数に置換）
腎症病期の 定義	特定健診結果の値から定義：分析テーマ 1～3 共通

4. 腎症ステージ悪化に対する糖尿病性腎症重症化予防プログラム介入の効果検証

項目	詳細
解析手法	生存分析（カプランマイヤー法等、観察期間が5年以上の症例）
対象者	「3. 糖尿病性腎症患者における腎症病期ステージ悪化要因分析」と同様の対象者の中から、腎症病期2期および3期を対象とする
数量化変数	<ul style="list-style-type: none"> 糖尿病性腎症重症化予防プログラム施行有無 保険者データヘルス全数調査結果等からプログラムの実施有無や開始時期で分類 糖尿病性腎症重症化予防事業への取組 全数調査結果等から取組状況に応じて保険者を分類
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 腎症病期2期の対象者：3期以上への進行日（特定健診情報データの「健診実施年月日」から抽出） 腎症病期3期の対象者：4期以上への進行日（特定健診情報データの「健診実施年月日」から抽出）
傾向スコアマッチング	<ul style="list-style-type: none"> 「3. 糖尿病性腎症患者における腎症病期ステージ悪化要因分析」で算出した傾向スコアを用いて、糖尿病性腎症重症化予防プログラム施行有無以外の関連要因でマッチングし、共変量のバイアスを最小化する。
調整因子	<ul style="list-style-type: none"> 生存分析の観察開始時点は平成27年とするが、NDBのデータ確認により平成27年以前の観察情報も検討する可能性がある。 「3. 糖尿病性腎症患者における腎症病期ステージ悪化要因分析」において、有意な関連が示された変数を用いて数量化変数の構築を検討したり、エントリーポイントに基準を設けたりする。
腎症病期の定義	<ul style="list-style-type: none"> 特定健診結果の値から定義：分析テーマ1～3共通

(3) データリソース

本研究デザインは NDB 等ビッグデータおよびオープンデータソース及びデータヘルス全数調査等 NDB 以外のデータリソースも用いて保険者及びその取組状況を数量化することを想定している。

NDB のデータ抽出条件及び抽出期間は以下のとおり。

■ NDB データ抽出条件

以下の a または b に該当する者の、平成 21 年 4 月以降のレセプト情報（医科・DPC・調剤・歯科）と平成 20 年度以降の特定健診情報（検査結果と質問票情報）と保健指導情報

- a 平成 20 年度以降、一度でも特定健診で HbA1c \geq 5.6 または空腹時（随時）血糖 \geq 100 の者
- b 平成 28 年 4 月以降に新規で人工透析導入に関する診療行為コードがある者のうち、新規人工透析導入時に年齢が満 40 歳から 80 歳かつ新規透析導入のレセプトが発生した月を含めて過去 6 か月以内に糖尿病名（疑い含む）がある者

■ 抽出期間

- 平成 21 年 4 月から令和 2 年 4 月まで（4 月分含む）のレセプト情報
- 平成 20 年度から平成 31 年度まで（平成 31 年度含む）の特定健診・保健指導情報、集計情報

※特定健診、保健指導、集計情報について、実際に実施された年度で抽出期間を指定（例えば平成 30 年 2 月に実施された特定健診は平成 29 年度の特定健診データとして抽出）

3) スケジュール案

- 令和 3 年 4 月 – 令和 3 年 6 月
データ抽出、データクレンジング等
- 令和 3 年 7 月 – 令和 5 年 3 月
データ分析

※必要に応じて、随時分析方針及び利用するデータの改善を行う。

第5章 来年度事業実施に向けた準備状況

1. 来年度事業実施に関する概要

分析テーマ①では学校法人香川栄養学園女子栄養大学及び200市町村、分析テーマ②では国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学及び27市町村、分析テーマ③では国立大学法人大阪大学において事業を実施することを有識者委員会で確認し、令和3年度以降の事業を進めることとした。

2. 倫理審査

各分析テーマにおいて、倫理審査に向けた資料の準備および関係者との調整を行った。倫理審査の準備状況は以下のとおり。

図表23 倫理審査の準備状況

分析テーマ	進捗状況（3月23日時点）	委員会名	承認日	承認 No.
①糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証	研究計画書を更新中。共同研究者との協議を経て研究計画書を3月中に作成し、女子栄養大学にて4月中の倫理委員会に付議する想定。	女子栄養大学研究倫理審査委員会	4月中予定	—
②糖尿病性腎症未治療及び治療中断者への受診勧奨の有効性検証	1月29日に申請。 3月15日に承認取得済み。	岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会	3月15日	2020-264
③ビッグデータ分析による糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証	2月25日申請済み。各大学の共同研究責任者含めて3月23日に承認取得済み。	大阪大学医学部附属病院 観察研究倫理審査委員会	3月23日	20530(T4) ^{※1} TG20530 ^{※2} TH20530 ^{※3} TJ20530 ^{※4} TK20530 ^{※5}

※1 大阪大学医学系研究科保健学専攻

※2 岐阜大学大学院医学系研究科

※3 北海道大学大学院医学研究院

※4 女子栄養大学

※5 川崎医科大学

3. 分析テーマ2の介入に向けた準備

令和3年3月24日、分析テーマ2の介入研究に参加を表明のあった市町村に対して、事前に共有した事業の概要及びスケジュール、割付結果等に関して質疑を交わすためのオンライン質疑を開催した。

オンライン質疑では、今後のスケジュールや対象者の定義に関するトピックが中心となった。引き続き、協力いただく市町村との連携を密にし、対応していく。

来年度の介入実施に向けて以下のドキュメントを最終化していくことを想定している。

図表24 必要なドキュメント

No.	ドキュメント名	詳細
1	KDB データ抽出手順書	市町村において介入対象者に関する情報を KDB から抽出し、研究チームまたは委託業者に送付いただくための手順書
2	集計エクセル	No.1 に付随する KDB データ貼り付け用雛型
3	委託契約書（通知、電話）	市町村が委託業者または研究何との間で交わす業務委託契約並びに秘密保持契約の雛型
4	ホームページ掲載の案	市町村にてホームページ等に大規模実証事業に参加していることを掲載いただく掲載文の案
5	受診勧奨マニュアル（保険者向け、委託業者向け）	受診勧奨時、保険者または委託業者が被保険者とコミュニケーションを取る際に参照するマニュアル
6	受診勧奨の ・通知案 ・電話対応案	受診勧奨の通知の案とコールセンターでの電話対応の案

第6章 まとめ

糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証等事業は、保険者において実施されている重症化予防の取組について、腎機能等への影響等の長期的な効果と受診状況の変化等の短期的な効果の双方の観点から、介入・支援の効果やエビデンスを検証するとともに、効果的な介入方法について検討することを目的として実施するものである。

今年度は実証事業の準備フェーズとして位置付け、令和3年度以降の本格実施に向けた実証スキームの検討、実証準備を行った。

具体的には、「自治体における介入すべき対象者の優先順位や適切な介入方法、介入・支援の効果等」「地域における効果的な取組方策」「社会経済的効果及び医療費・介護費への影響」を検証するため、「糖尿病性腎症重症化予防プログラムの介入効果の検証」「糖尿病性腎症未治療者及び治療中断者への受診勧奨の有効性検証」「ビッグデータ分析による糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証」の3つの分析テーマを設定し、分析デザインの検討、実証に向けた準備を行った。

次年度は引き続き必要な検討・準備を行いながら、計画に沿った事業の実施、効果検証の実施が期待される。

